

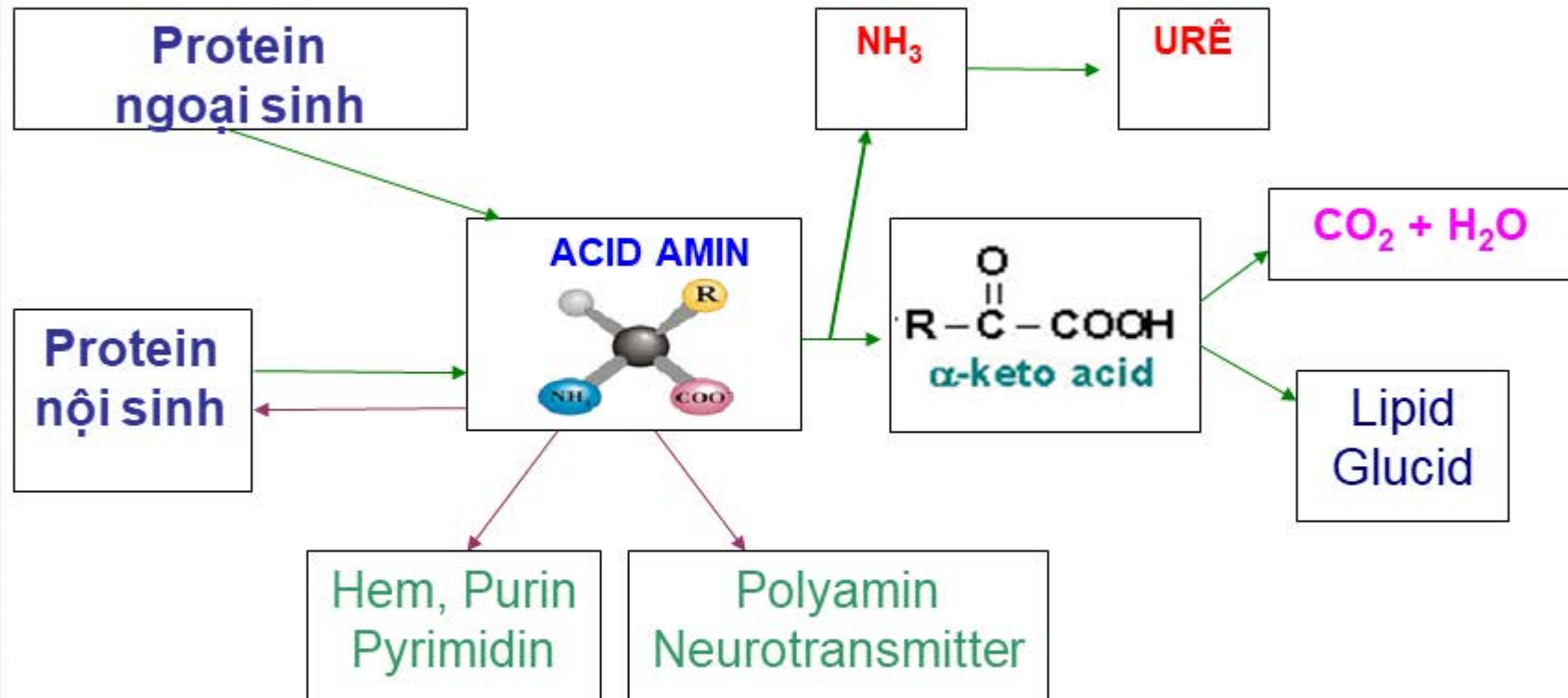
CHUYỂN HÓA PROTID

GV: Trần Ngọc Minh
Email: minh@ump.edu.vn

MỤC TIÊU

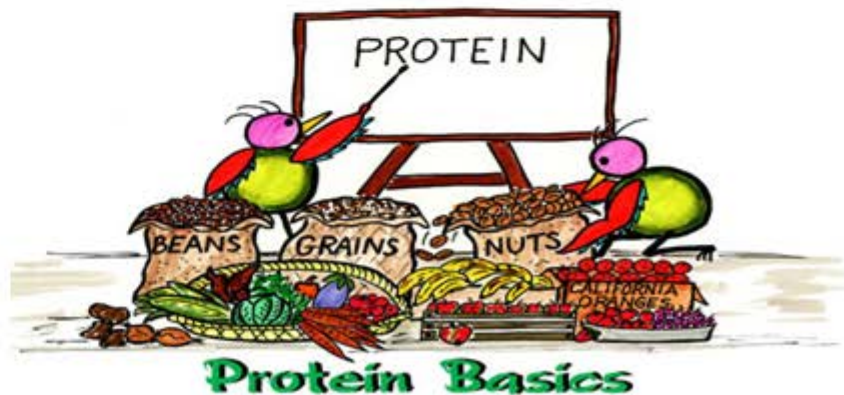
1. Phân biệt được các acid amin cần thiết và acid amin không cần thiết.
2. Trình bày được các kiểu thoái hoá của acid amin.
3. Trình bày được các bước của chu trình tổng hợp urê tại gan.
4. Lý giải được một số bệnh lý di truyền liên quan đến rối loạn chuyển hoá acid amin.

SƠ ĐỒ TỔNG QUÁT



NGUỒN GỐC VÀ NHU CẦU PROTEIN CỦA CƠ THỂ

- ❖ Cơ thể cần 30 – 60 g/ngày
- ❖ Vai trò: tạo năng lượng và tạo hình (tổng hợp protein cấu trúc và chức năng: collagen, myosin, enzym, hormon, ...; tổng hợp chất có hoạt tính sinh học: histamin, serotonin...)
- ❖ Nguồn gốc: nội sinh và ngoại sinh.
- ❖ Acid amin (AA) dư thừa (từ thức ăn) không được dự trữ



TIÊU HOÁ VÀ HẤP THU

Tiêu hoá: Xảy ra trong ống tiêu hóa nhờ enzym hệ tiêu hóa

❖ Proteinase (protease): thuỷ phân protein.

➤ **Endopeptidase:** pepsin, trypsin, chymotrypsin...,
thường đặc hiệu cho AA

➤ **Exopeptidase:**

- Aminopeptidase

- Carboxypeptidase

❖ Enzym tiêu hóa được tiết ra dưới **dạng tiền enzym** (proenzym).

❖ **Enzym có tính đặc hiệu**

Trypsin: Cắt liên kết peptid trước Arg hay Lys.

Chymotrypsin : Cắt liên kết peptid sau Phe, Trp, Tyr.

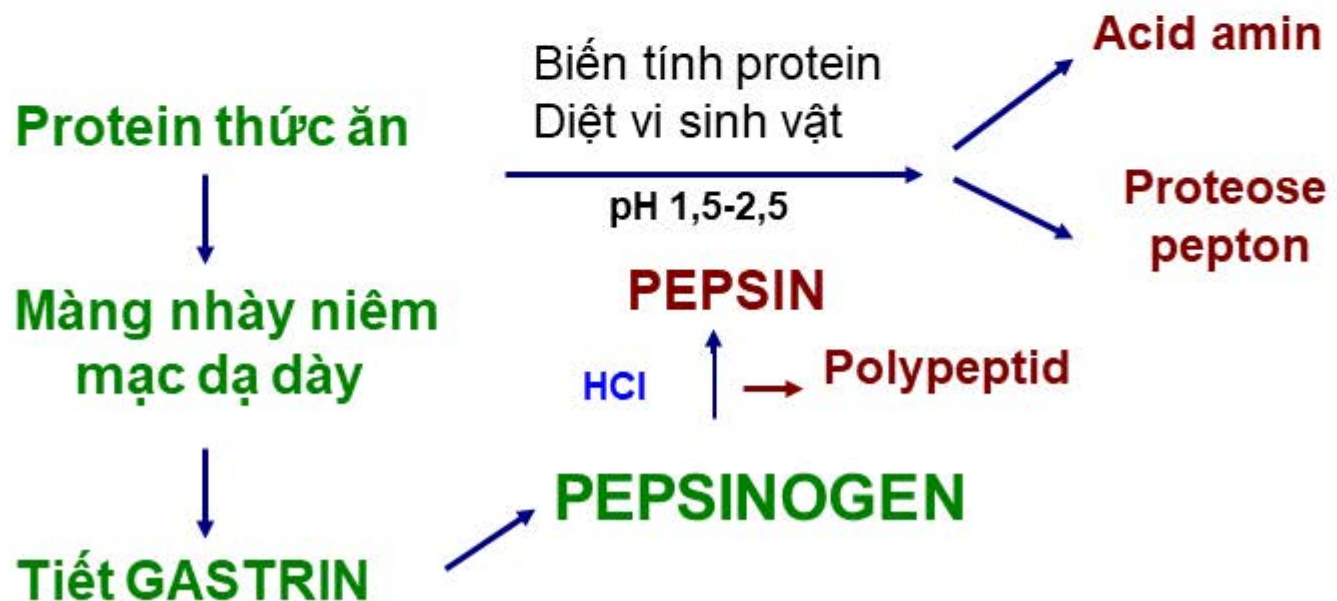
Cắt chậm hơn sau Asn, His, Met hay Leu.

Elastase: Cắt LK peptid sau Ala, Gly, Ser, hoặc Val.

TIÊU HÓA VÀ HẤP THU

Tại dạ dày:

1. Pepsin (pH 1- 2): đòi hỏi môi trường acid
2. Có khả năng tiêu hóa collagen (tổ chức liên kết)
3. ~15%, tạo ra các proteose, pepton và polypeptid



Tại ruột non:

Các sản phẩm tạo thành đổ vào tá tràng → ruột non phóng thích cholecystokinin → tuyến tụy bài tiết các proenzym, các proenzym theo các ống dẫn ở tụy đổ vào ruột non và được hoạt hóa thành các dạng hoạt động.

Tụy bài tiết:

Bicarbonat: trung hòa dịch vị acid

Trypsinogen

Chymotrypsinogen

Procarboxypeptidase

Proelastase

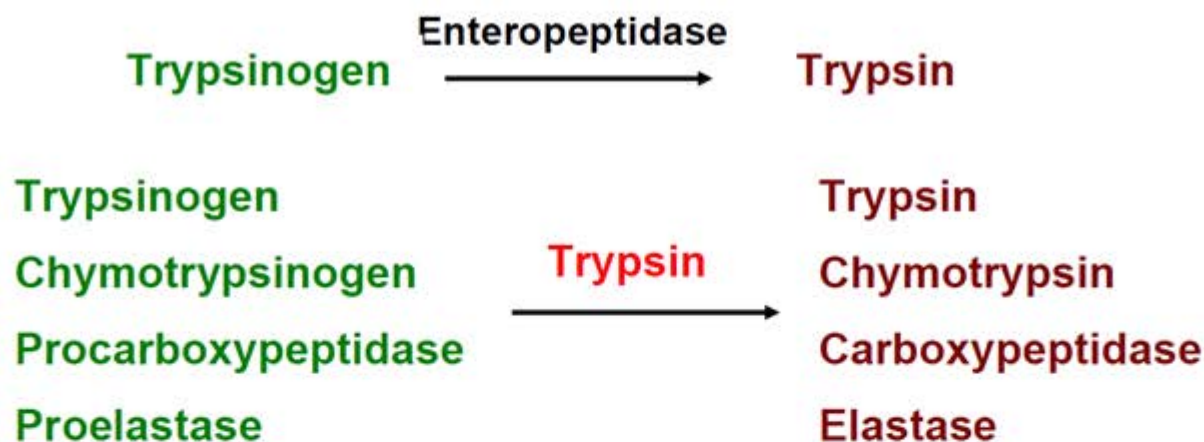


Proenzym (dạng không hoạt động, có tác dụng bảo vệ chính tuyến tụy). Đồng thời tại tụy luôn có chất ức chế trypsin

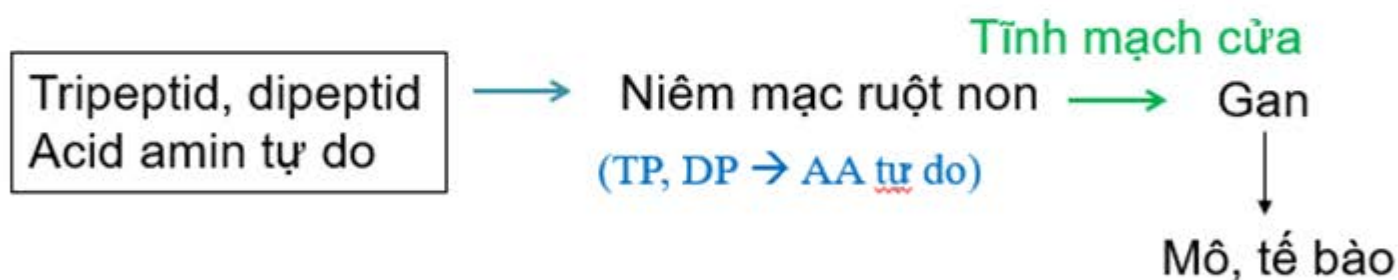
Ruột non bài tiết

Aminopeptidase

Dipeptidase



HẤP THU



Tại đường tiêu hoá:

- Protein cầu (động vật) được thủy phân hoàn toàn.
- Protein sợi (collagen, keratin) được tiêu hóa một phần.
- Protein ngũ cốc được tiêu hóa không hoàn toàn (do lớp cellulose).

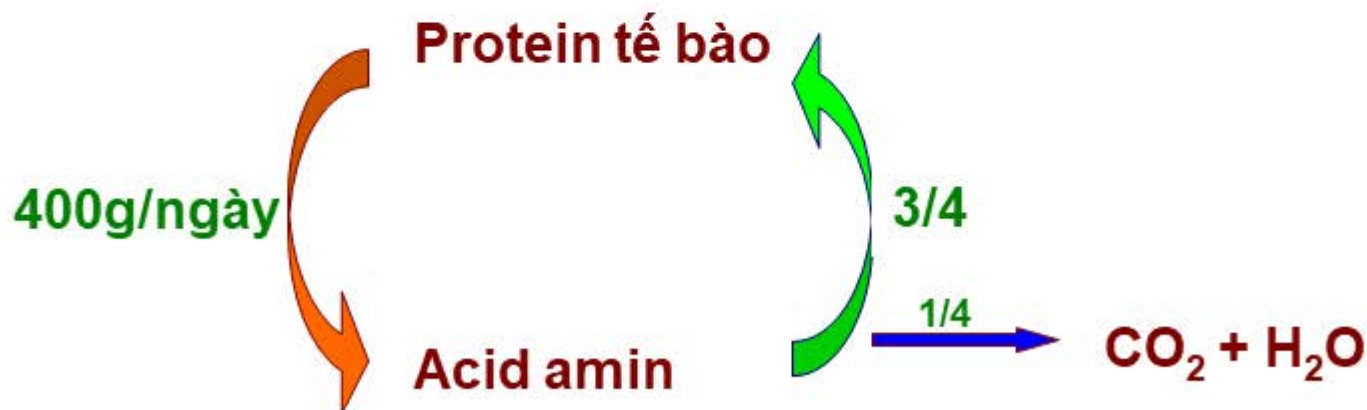
PROTEIN TẾ BÀO

Protein tế bào luôn được đổi mới. Quá trình thoái hoá protein tế bào nhờ enzym catepsin A, B, C... trong lysosom của tế bào

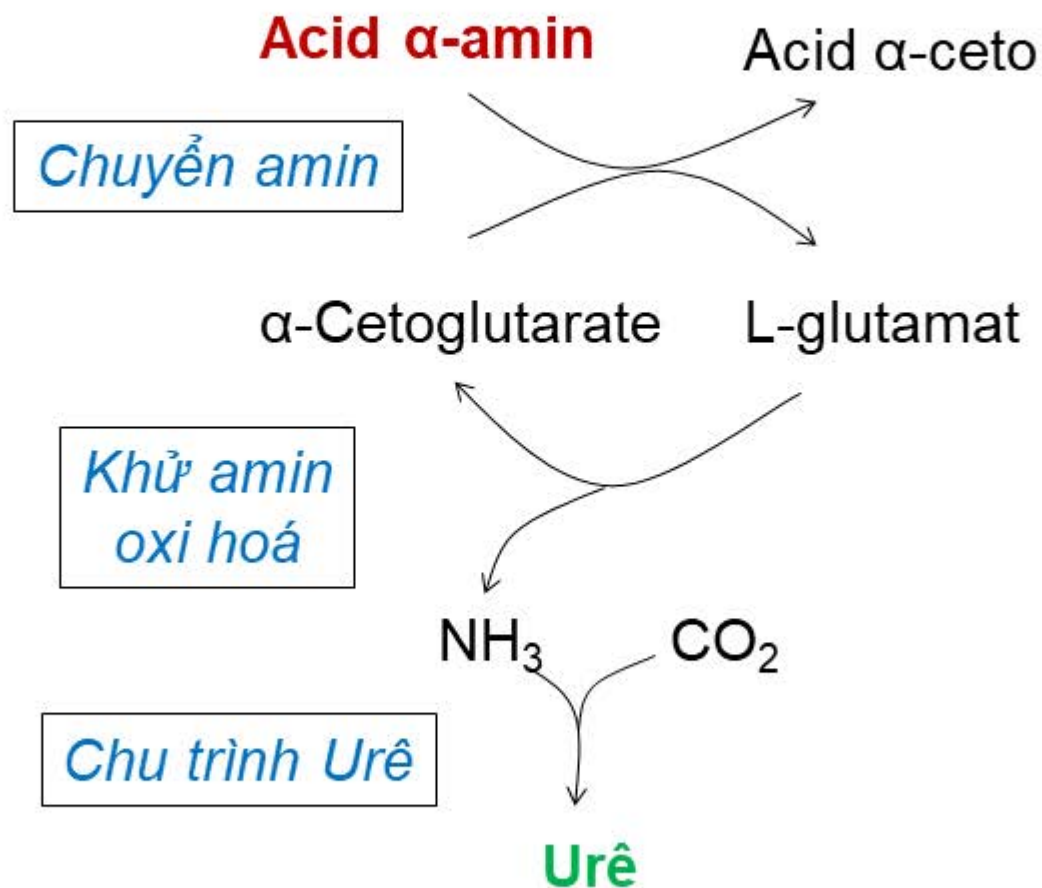
Tổng hợp



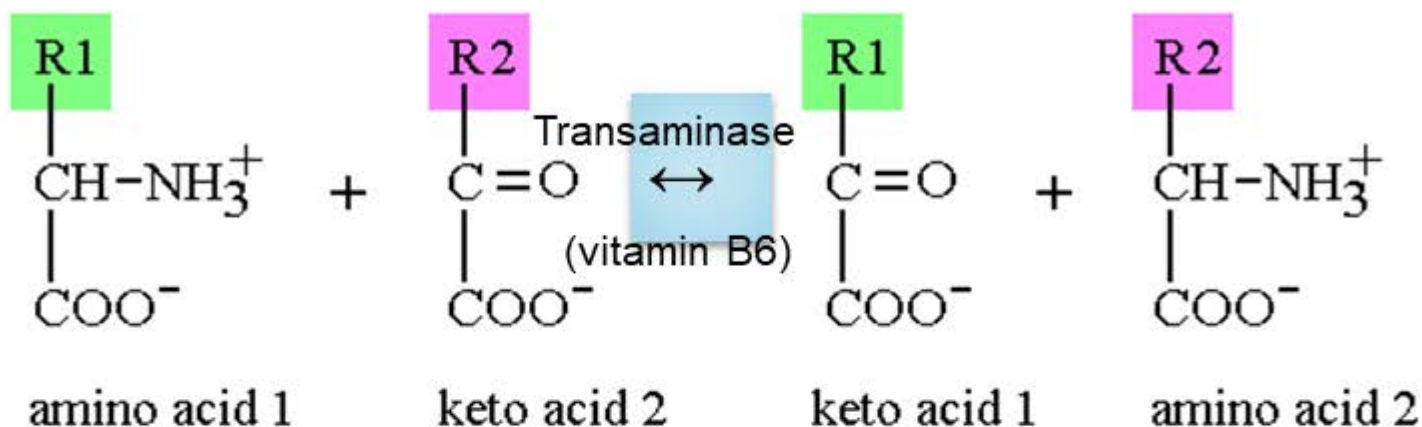
Thoái hóa



THOÁI HÓA NITƠ CỦA ACID AMIN



1. CHUYỂN AMIN

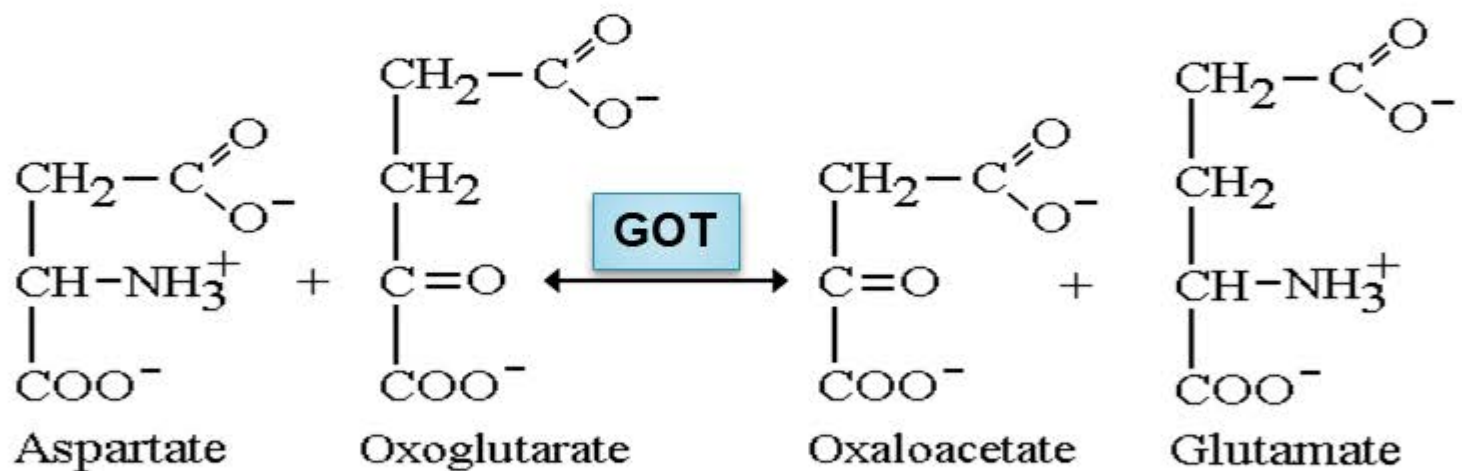
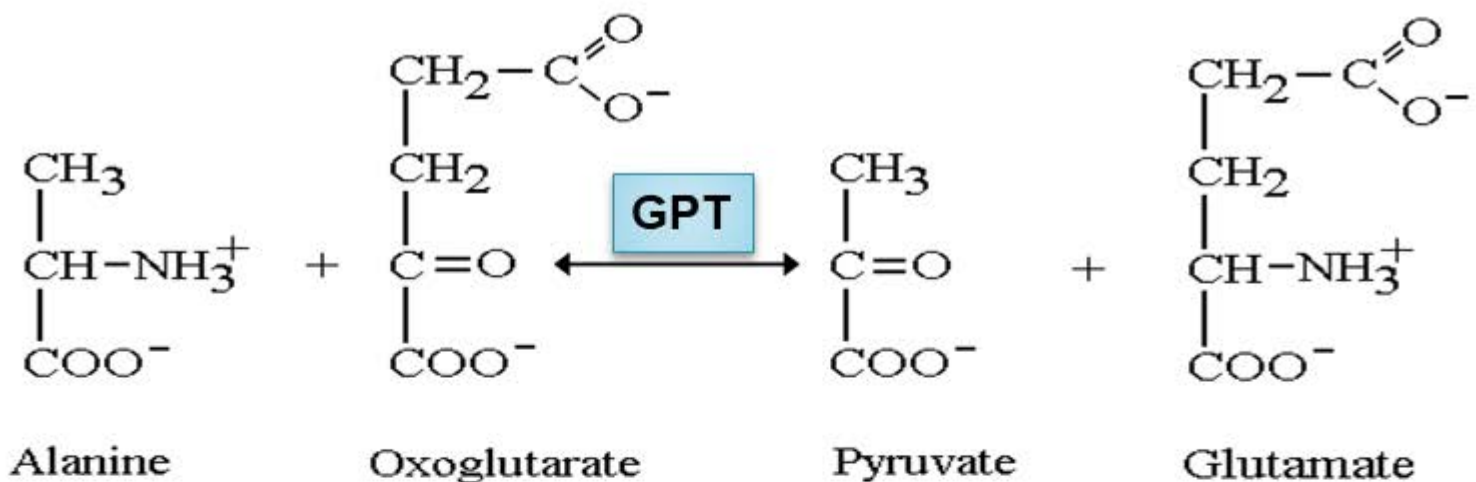


- ❖ Enzym xúc tác phản ứng: **transaminase** và CoEnzym là **Pyridoxal phosphate** (vit B6).
- ❖ Tất cả các AA đều có thể chuyển amin với mức độ khác nhau.

1. CHUYỂN AMIN

Mô động vật: 2 enzym phổ biến nhất và hoạt động mạnh nhất là glutamat oxaloacetate transaminase (GOT) và glutamat pyruvate transaminase (GPT)





GPT=glutamat pyruvate transaminase
(ALT=alanine aminotransferase)

GOT=glutamat oxaloacetate transaminase
(AST=aspartate aminotransferase)

GOT, GPT - Ứng dụng lâm sàng

- ❖ Xác định hoạt độ transaminase SGOT (AST) và SGPT (ALT) và chỉ số GOT/GPT (De Ritis) trong các bệnh lý tim, gan hay cơ vân...
- ❖ GOT và GPT là các enzym nội bào, bình thường trong huyết thanh < 40 UI/l.

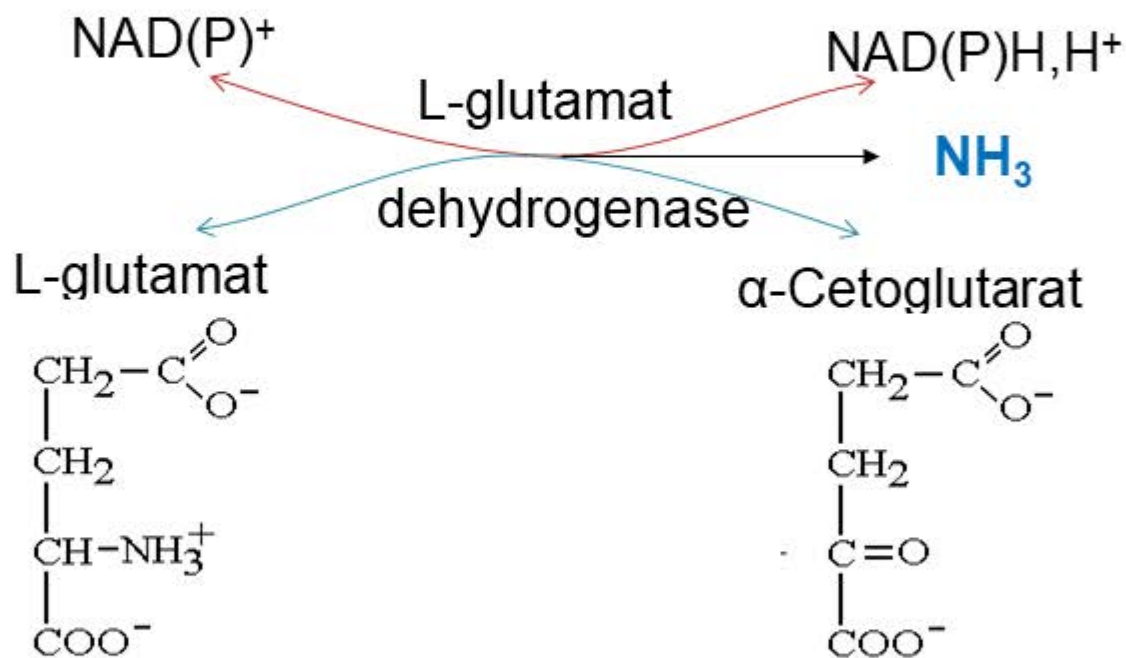
GOT { Bào tương
Ty thể

GPT { Bào tương

- ❖ **Viêm gan siêu vi**: tăng cả GPT và GOT; GPT tăng nhiều
 $\text{GOT/GPT} < 1$.
- ❖ **Nhồi máu cơ tim**: chủ yếu tăng GOT, chỉ số $\text{GOT/GPT} > 1$.

2. KHỬ AMIN OXY HOÁ

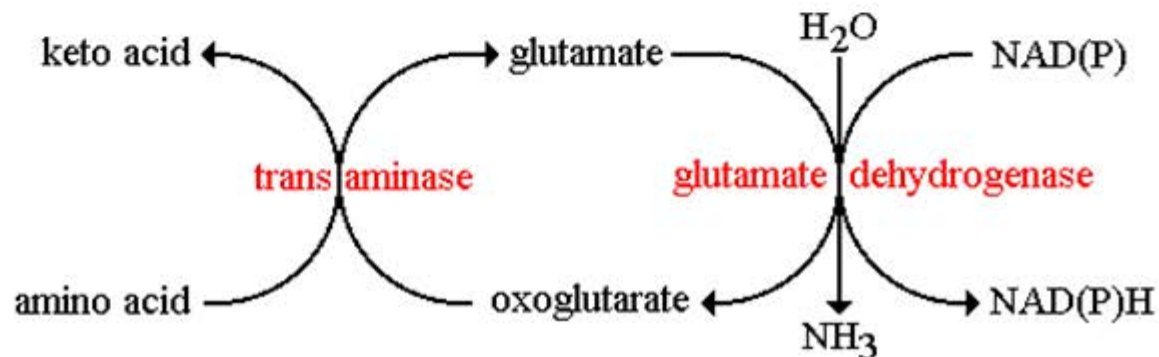
L-glutamat dehydrogenase: trung tâm của chuyển hoá nitơ, 75% nitơ của protein ăn vào chuyển hoá theo con đường glutamat



Ở pH 7,3, **duy nhất** chỉ có L glutamat dehydrogenase (L.glu. DH) có CoE là NAD⁺ có khả năng khử amin trực tiếp của L. glutamat một cách dễ dàng.

3. LIÊN QUAN CHUYÊN – KHỬ AMIN

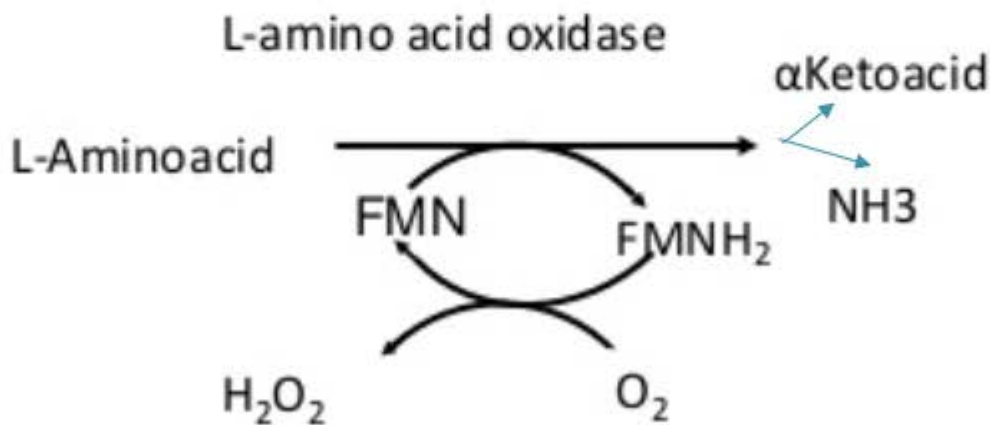
- ❖ Các enzym khử amin oxy hóa của các AA hoạt động yếu ở pH 7,3 ngoại trừ L-glutamat dehydrogenase (L.glu.DH).
 - ❖ Các enzym Transaminase của các AA lại phổ biến và hoạt động mạnh, đặc biệt glutamat amin Transferase.
- ➡ Nên hầu hết các AA được khử amin gián tiếp thông qua hệ thống chuyển amin nhờ α CG làm chất trung gian.

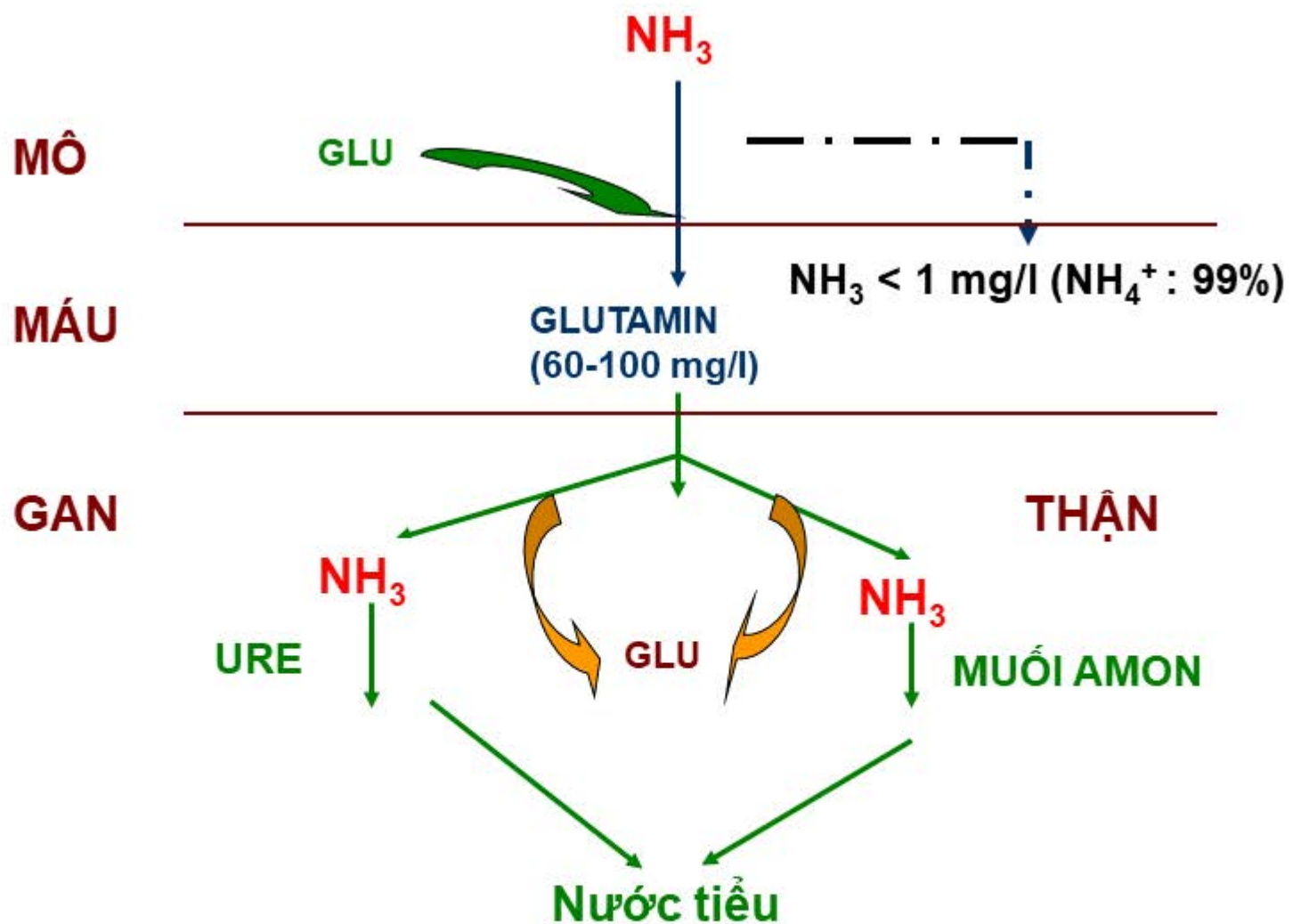


KHỬ AMIN OXY HOÁ CỦA CÁC AA KHÁC

Amino acid oxidase: mô gan, thận

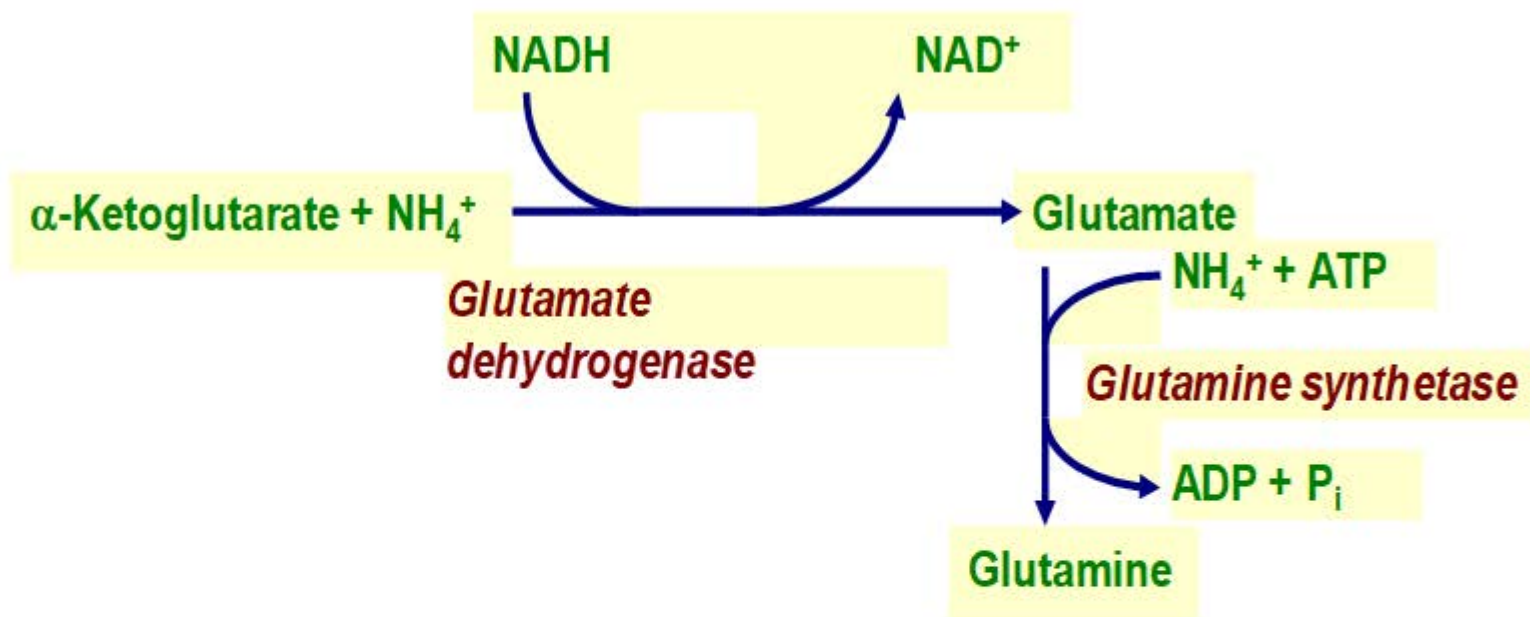
- ❖ Xảy ra ở bào tương
- ❖ Do L. AA oxydase (FMN) xúc tác
- ❖ Hoạt tính của L.AA oxydase yếu
- ❖ Tạo ra sản phẩm độc H_2O_2





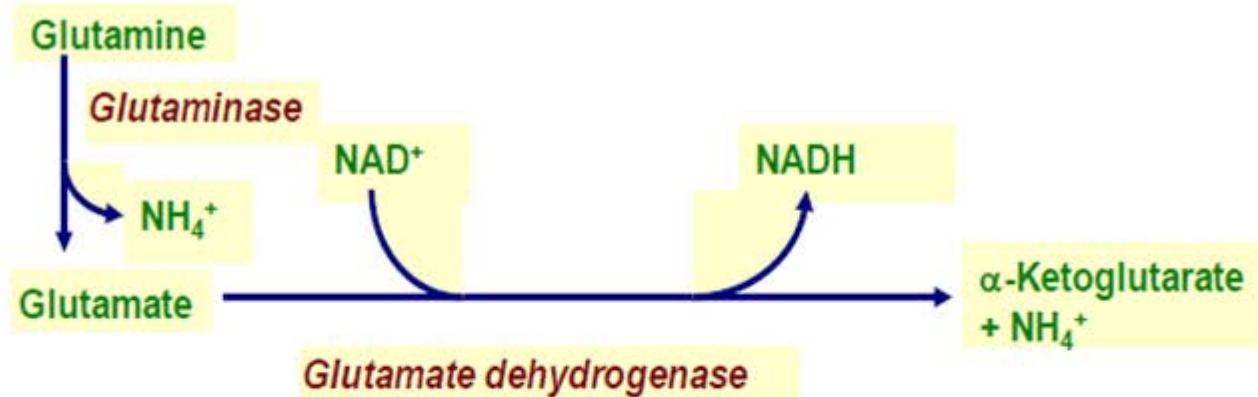
Vai trò của glutamin trong vận chuyển NH_3

TỔNG HỢP GLUTAMIN TẠI NÃO

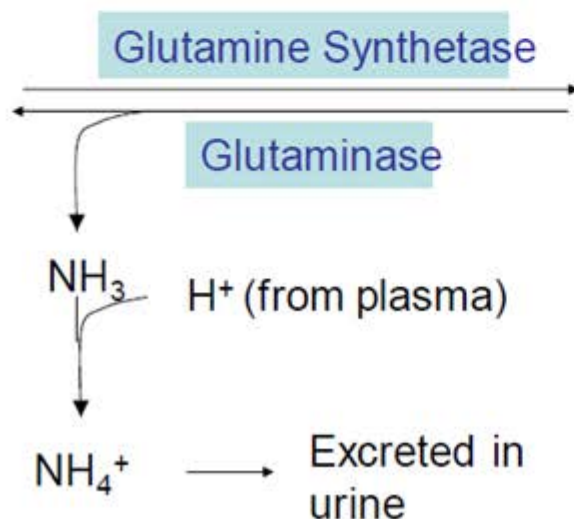


- Là cơ chế khử độc NH_3 chủ yếu của não.
- Nhưng nếu NH_3 máu cao \rightarrow ... \rightarrow kiệt quệ các chất trung gian trong chu trình acid citric.

Tại gan và thận

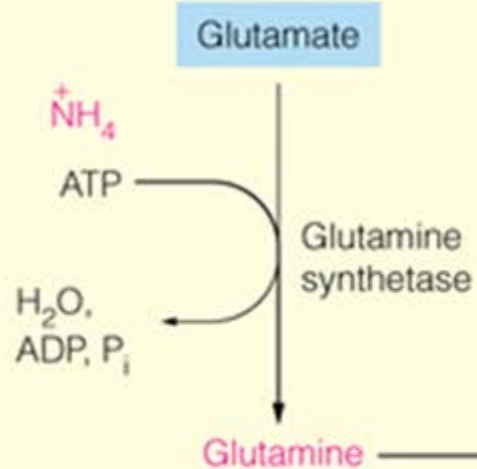


- ❖ Tại gan: NH_3 vào chu trình urê.
- ❖ Tại thận, thủy phân glutamin cho NH_4^+ tạo muối amon và đào thải theo nước tiểu, giúp thải H^+ , giúp thăng bằng acid-base.

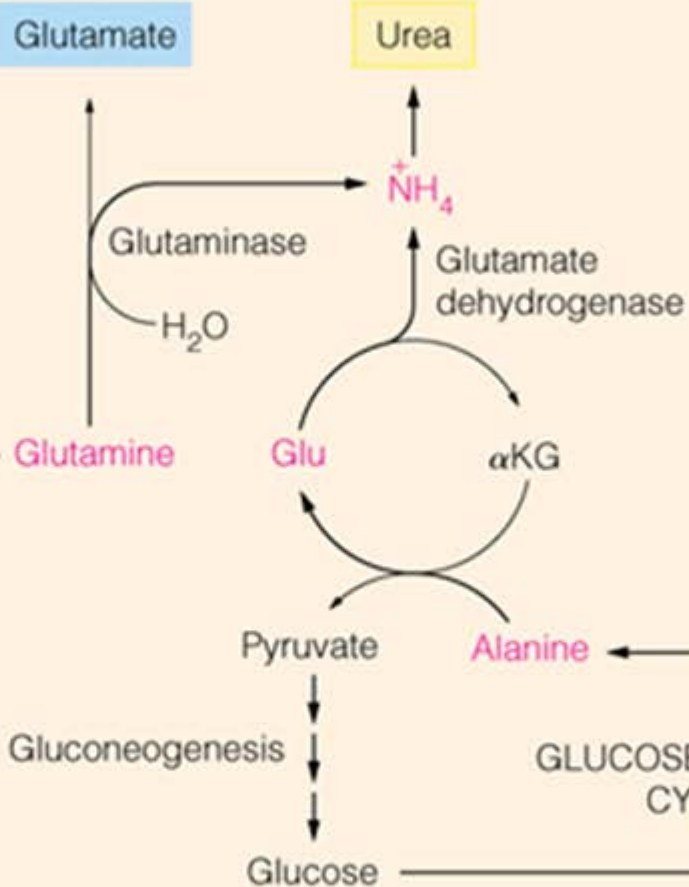


- Thủy phân glutamin/thận tăng trong toan máu
- Thủy phân glutamin/thận giảm trong kiềm máu

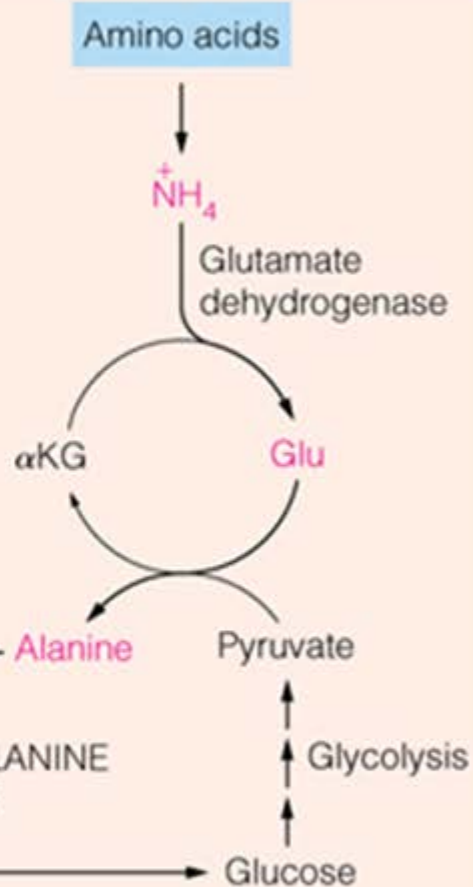
MOST TISSUES



LIVER



MUSCLE



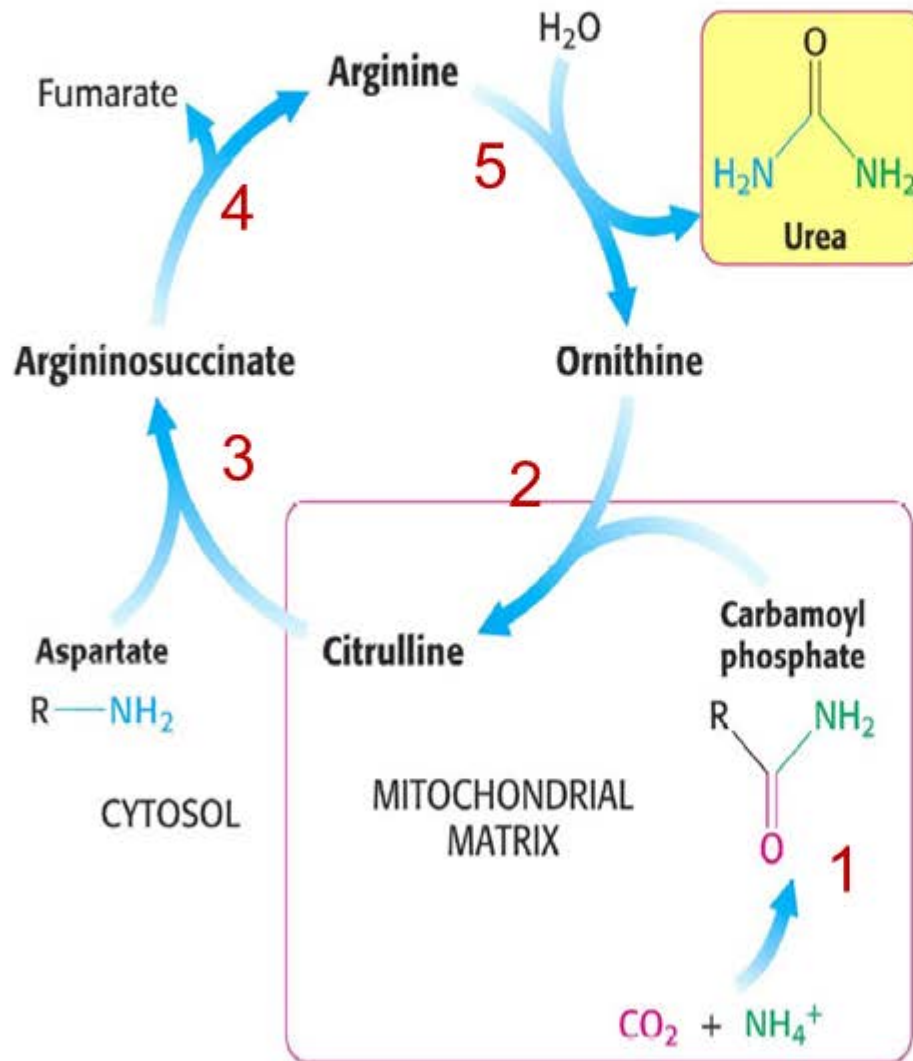
NH₃ tăng trong máu gây tổn thương tế bào thần kinh

- NH₃ qua hàng rào máu não, tạo glutamin gây giảm α keto glutarat của não, dẫn tới giảm oxaloacetat, ảnh hưởng đến chu trình Krebs, thiếu năng lượng cho não.
- Giảm dự trữ glutamat (giảm tổng hợp γ -aminobutyrat (GABA)).
- Tăng glutamin não, thay đổi chất gây thẩm thấu trong tế bào hạch glial, gây phù não.

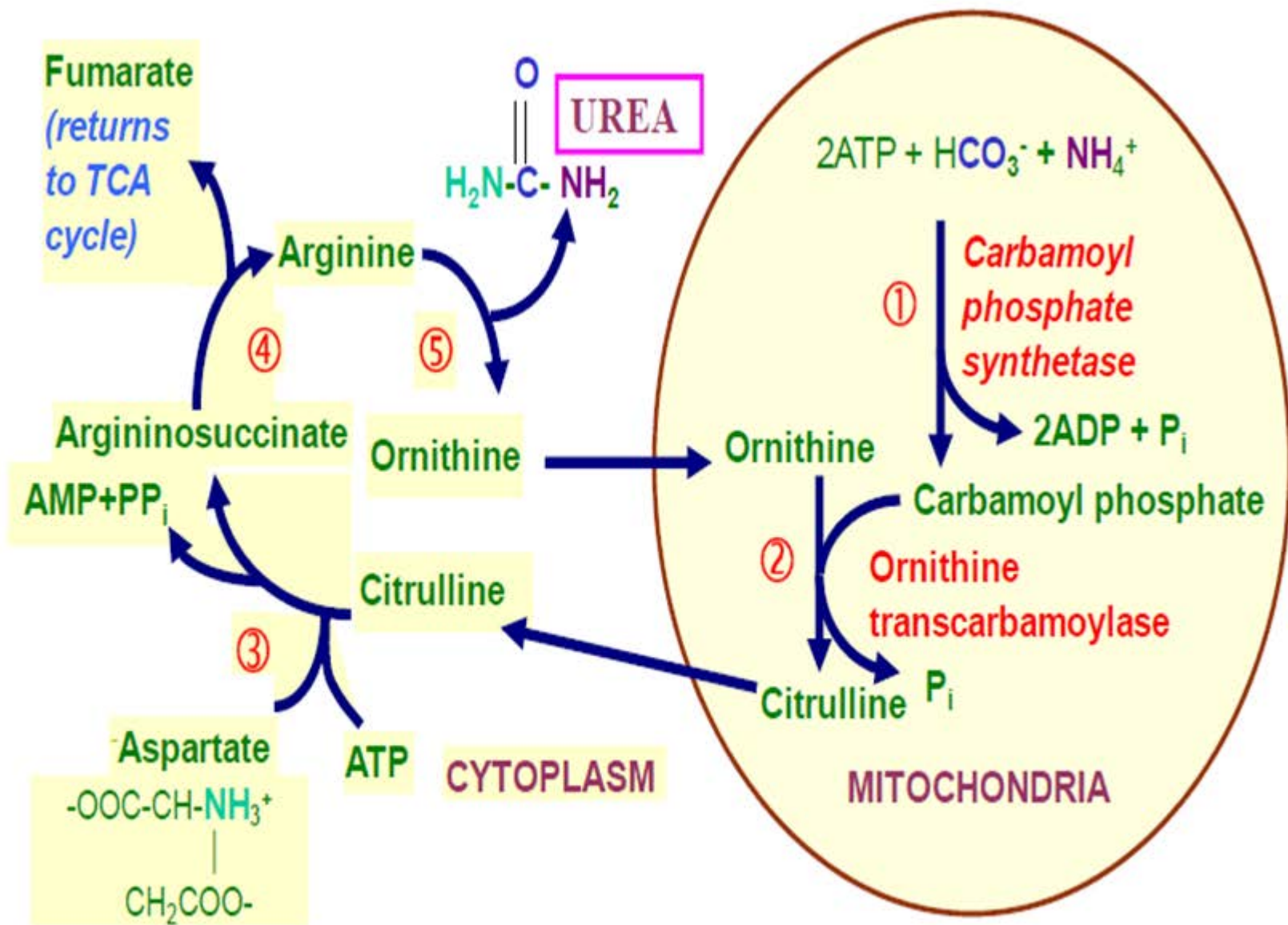
NH₃ tăng trong trường hợp:

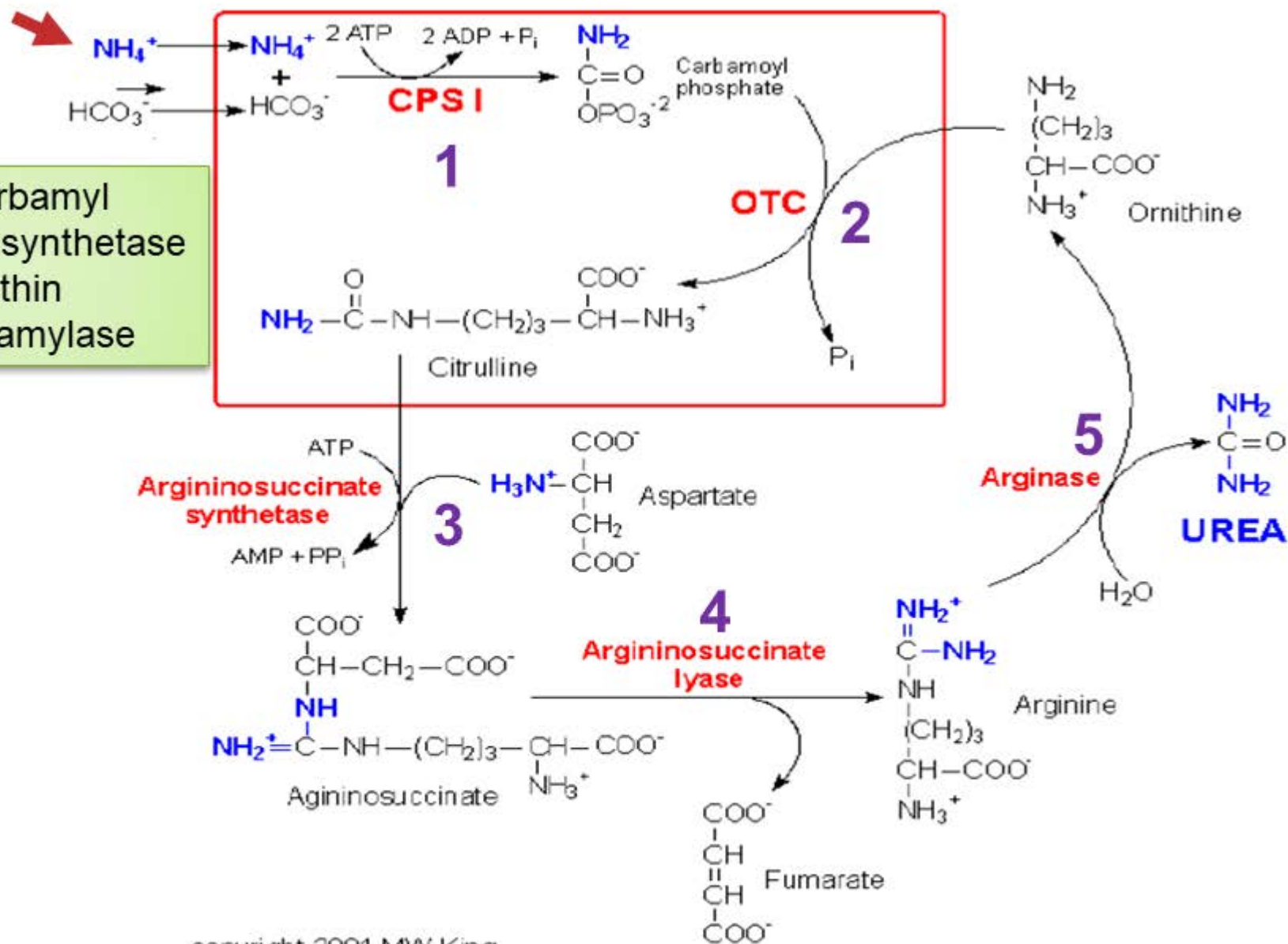
- Suy tế bào gan nặng: xơ gan giai đoạn cuối, nhiễm độc, nhiễm virus gây hoại tử cấp..
- Nối thông cửa chủ
- Di truyền do thiếu enzym của chu trình Urê

CHU TRÌNH Urê



- Chu trình Ornithin
- 1932, Hans Krebs
- Chủ yếu xảy ra ở gan
- 5 giai đoạn:
1, 2: xảy ra trong ty thể
3, 4, 5: trong bào tương





copyright 2001 MW King

Phương trình tổng quát:



Điều hoà chu trình Urê

- **Dài hạn:** thay đổi chế độ ăn protein

Lượng protein cao, nồng độ enzym tăng.

Khi chế độ ăn protein cân bằng, lượng enzym giảm.

Khi đói kéo dài, tăng phân huỷ protein, enzym lại tăng

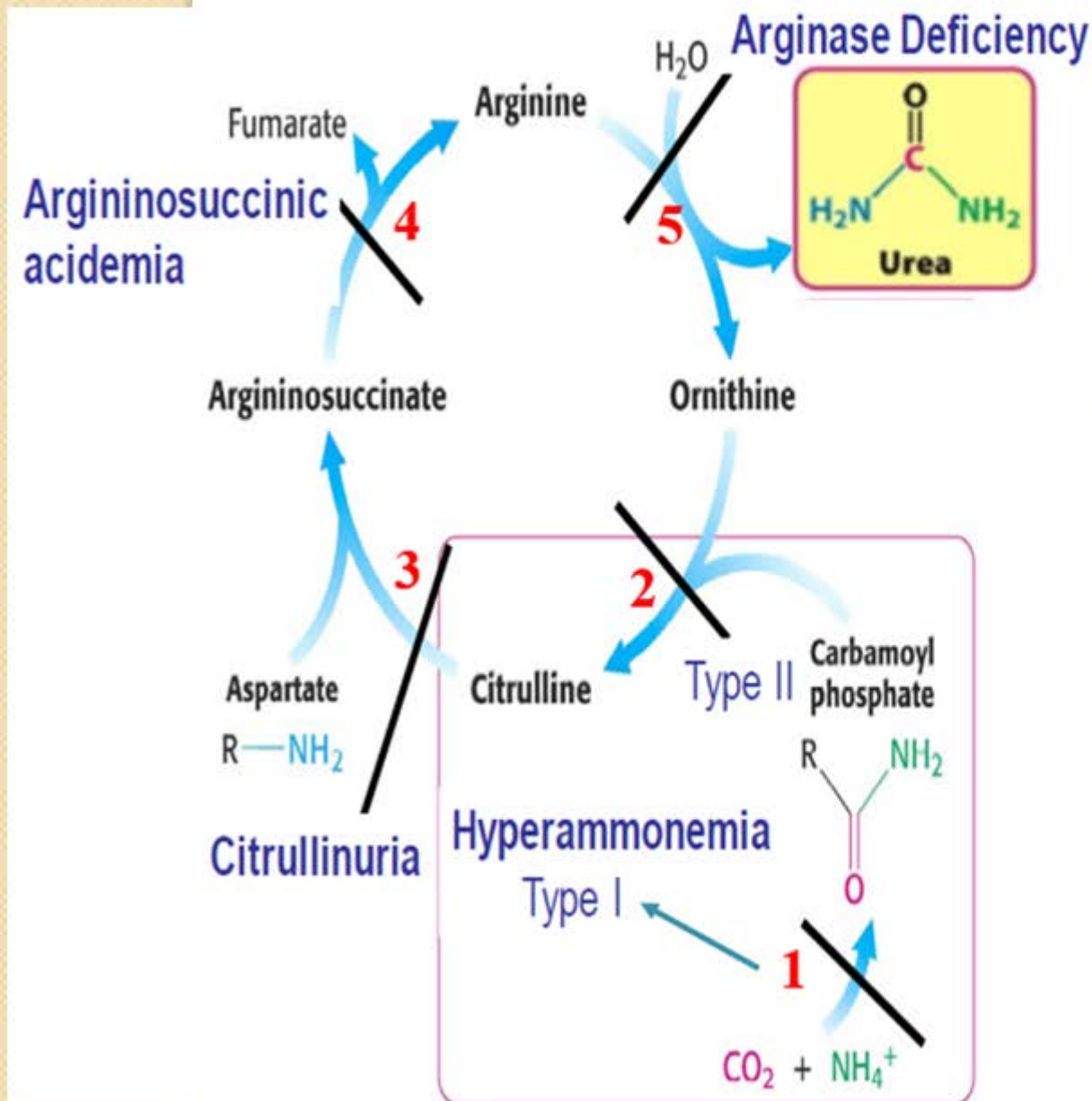
- **Ngắn hạn:** N-acetylglutamat là chất dị lập thể dương của CPS I.

N-acetylglutamat ổn định là nhờ acetyl CoA, glutamat, và arginin (dị lập thể (+) của N-acetylglutamat synthetase).

N-acetylglutamat synthetase

Acetyl CoA + glutamat \longrightarrow N-acetylglutamat + CoA

RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ LIÊN QUAN ĐẾN CHU TRÌNH Urê



- Tăng ammonia máu type 1:** thiếu carbamoyl phosphate synthetase
- Tăng ammonia máu type 2:** thiếu ornithine transcarbamoylase
- Tăng citrulline máu: thiếu arginosuccinate synthetase
- Tăng acid arginosuccinic máu và nước tiểu: thiếu arginosuccinase
- Tăng arginine máu: thiếu arginase trong hồng cầu

Bệnh	Sản phẩm gen đột biến	Vị trí trên NST
Tăng ammonia máu type 1	Giảm tổng hợp carbamoyl phosphate synthetase 1 (CPS 1)	2p
Tăng ammonia máu type 2	Giảm ornithine transcarbamoylase (OTC)	Xp21

Nhóm bệnh hiếm gặp, tỷ lệ mắc bệnh khoảng 1/30.000 – 1/50.000 trẻ sơ sinh. Bệnh do **khiếm khuyết một trong các enzym của chu trình Urê**. Tùy thuộc vào loại enzym bị thiếu và mức độ thiếu hụt mà bệnh có thể biểu hiện triệu chứng sớm sau sinh hoặc muộn (thời niên thiếu hoặc trưởng thành).

Nặng nhất là khiếm khuyết CPS 1, triệu chứng bệnh thường xuất hiện ngay sau sinh: co giật, rối loạn vận động, lơ mơ, bú kém, thậm chí hôn mê hay tử vong nếu không được phát hiện.

Urê-ứng dụng lâm sàng

- Urê là sản phẩm thoái hoá chủ yếu từ protein, được tạo thành từ NH_3 và chủ yếu ở gan.
- Khả năng tạo Urê của gan rất lớn (tổn thương 2/3, khả năng tạo Urê vẫn bình thường).
- Urê được tạo ra, vào máu, lọc ở thận và thải ra nước tiểu.
- Bình thường:
Urê máu: 3,5 – 7 mmol/l (0,2 - 0,4 g/l)
BUN (blood Urea nitrogen). urê/BUN = 60/28
- Tăng hay giảm Urê trong một số tình trạng bệnh lý.

Tăng Urê máu:

Ngoài thận:

- Giảm lưu lượng máu đến thận, giảm lọc ở cầu thận (suy tim sung huyết, mất nước mất muối, mất máu...)
- Tắc nghẽn hệ tiết niệu do sỏi, u tiền liệt tuyến....
- Tăng thoái hóa protein: chấn thương, bỏng, sốt..

Tại thận:

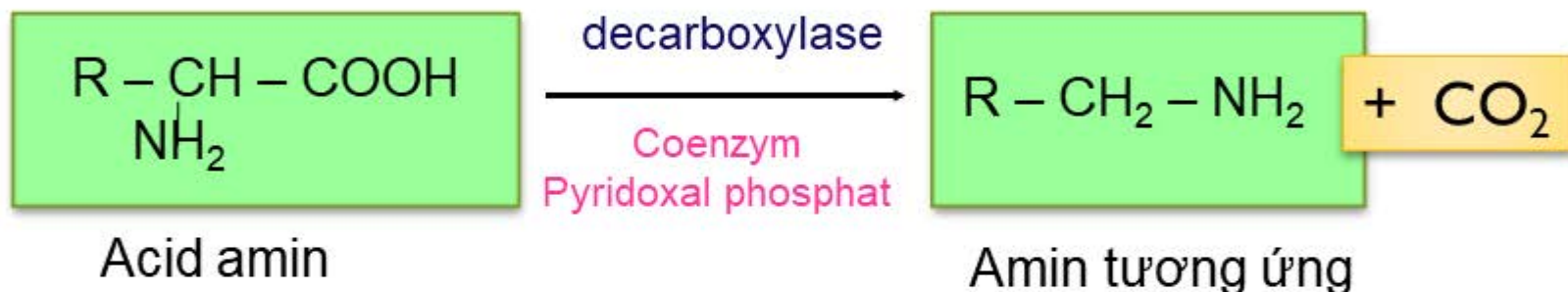
- Viêm cầu thận cấp
- Viêm ống thận cấp (ngộ độc, truyền nhầm nhóm máu).
- Viêm thận mạn tính

Giảm urê máu:

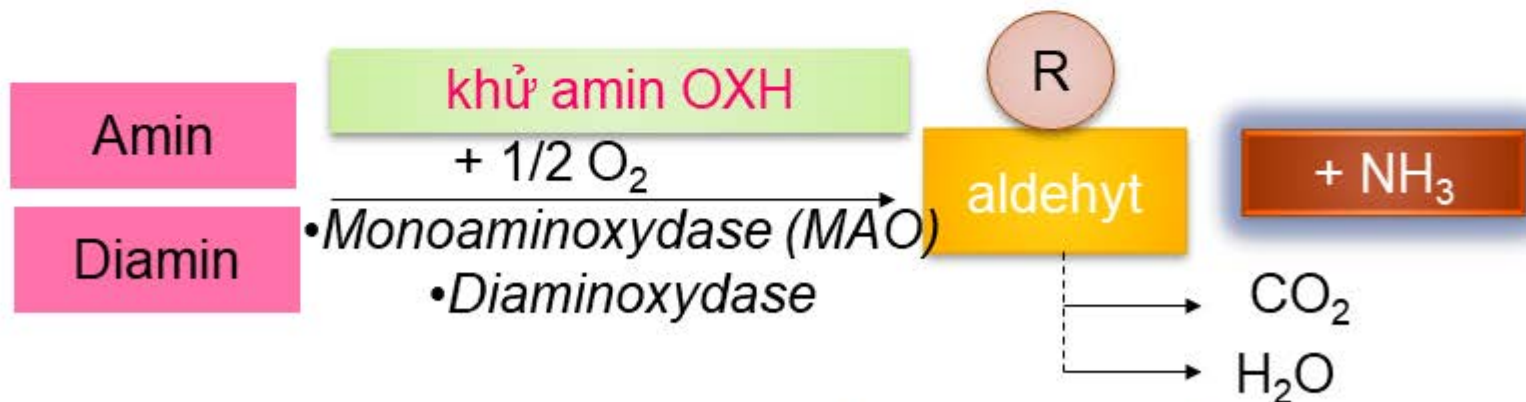
- Tiêm truyền nhiều glucose
- Tổn thương gan nặng

THOÁI HÓA α -COOH CỦA CÁC AA

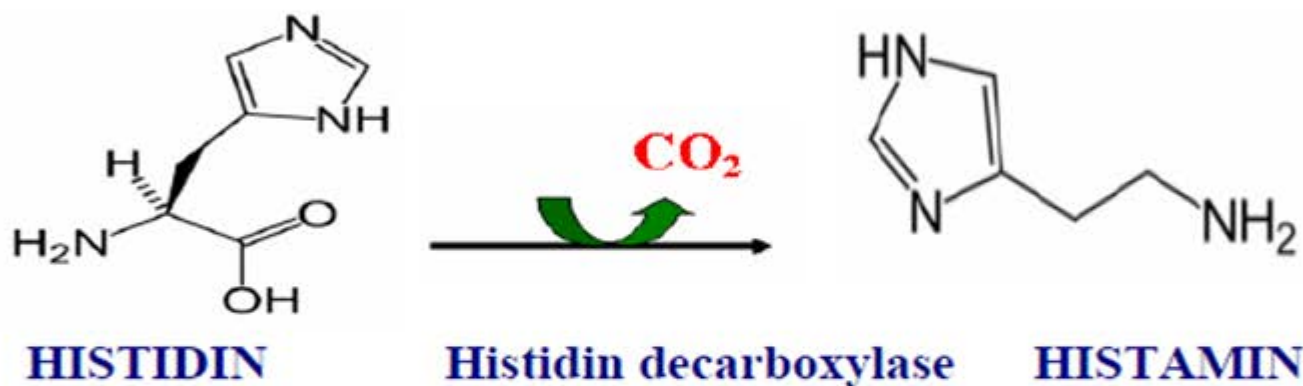
- Là phản ứng khử carboxyl của AA tạo amin tương ứng
- Enzym decarboxylase và coenzym vitamin B6



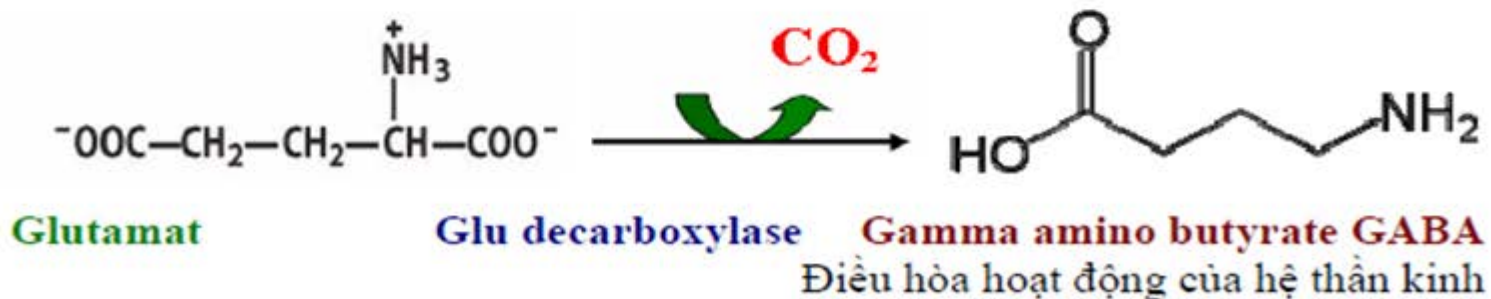
❖ Các amin khi hết tác dụng, sẽ bị khử amin - oxy hoá:



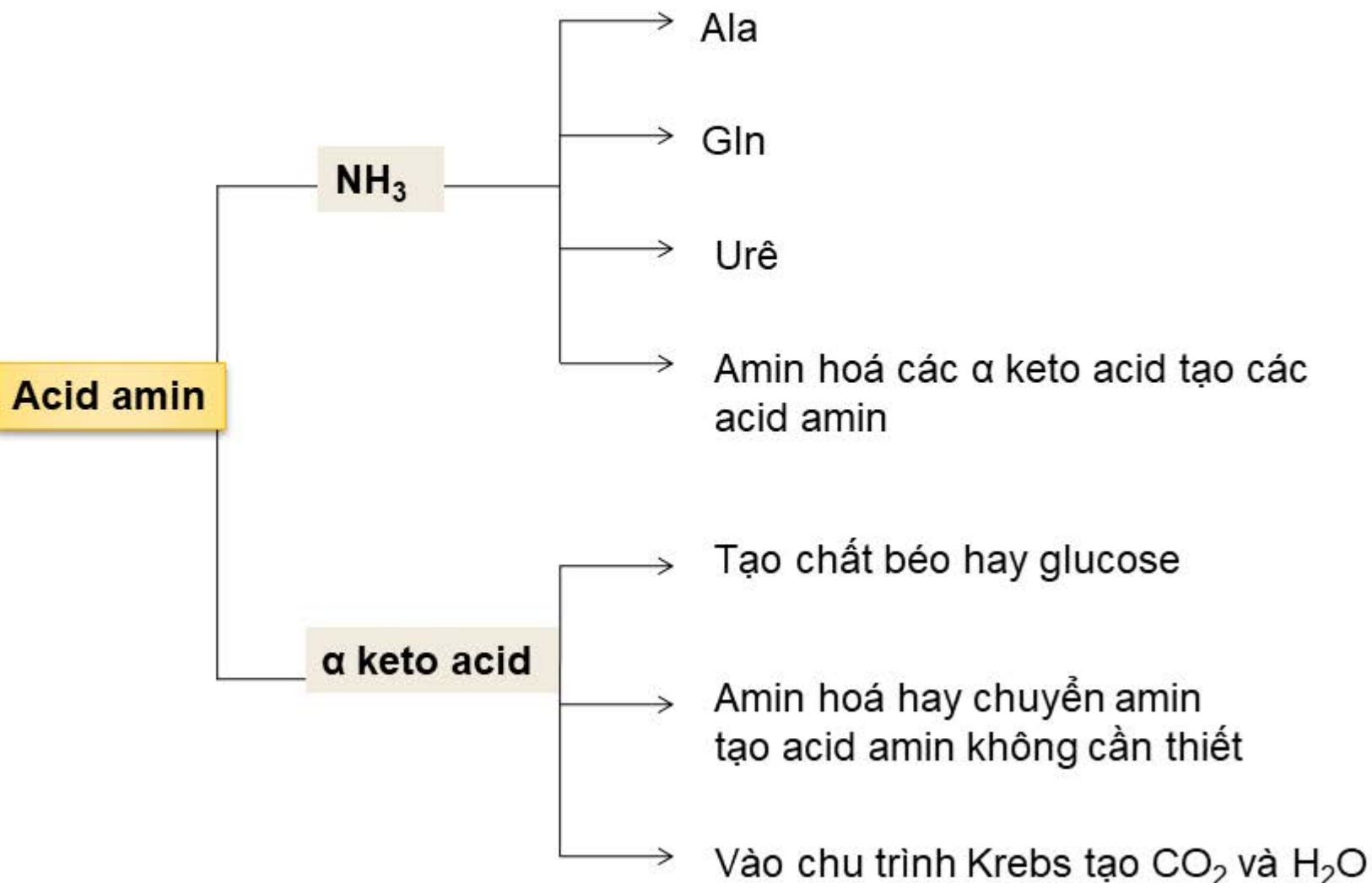
MAO có vai trò quan trọng trong điều hòa sinh tổng hợp và phân hủy các amin sinh học.



Tác dụng dẫn mạch, co thắt phế quản,
tăng tính thấm thành mạch....



THOÁI HOÁ SƯỜN CARBON CỦA AA

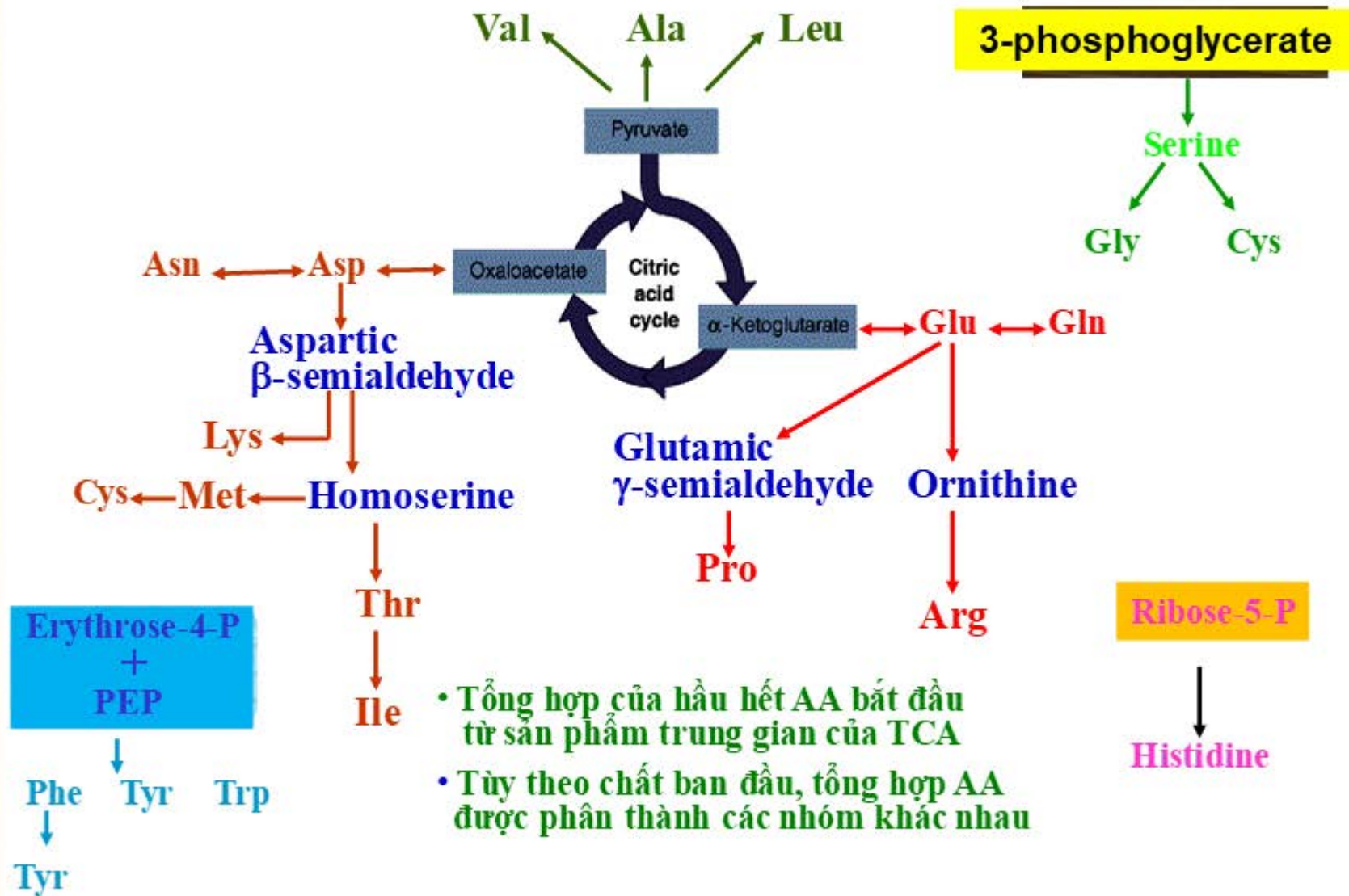


AA CẦN THIẾT VÀ KHÔNG CẦN THIẾT

Acid amin cần thiết	Acid amin không cần thiết
Cơ thể động vật có vú không tổng hợp được, cần phải lấy từ thức ăn	Cơ thể động vật có vú tổng hợp được
Arginin Histidin Isoleucin Leucin Lysin Methionin phenylalanin Threonin Tryptophan Valin	Glycin Alanin Cystein Acid glutamic Glutamin Acid aspartic Asparagin Tyrosin Prolin Serin

Arg và His được tổng hợp trong CT Urê, nhưng tốc độ rất thấp không đáp ứng đủ nhu cầu phát triển ở trẻ em

Khái quát tổng hợp acid amin



CHUYỂN HOÁ CHUYÊN BIỆT CỦA MỘT SỐ ACID AMIN

AA TẠO ĐƯỜNG – AA TẠO CETON

Glucogenic:

- Chất trung gian của chu trình Krebs hoặc từ pyruvate, lactate... (gluconeogenesis)

Ketogenic: acetyl CoA, acetoacetyl CoA, acetoacetate

	Glucogenic	Glucogenic and Ketogenic	Ketogenic
Nonessential	Alanine Arginine Asparagine Aspartate Cysteine Glutamate Glutamine Glycine Proline Serine	Tyrosine	
Essential	Histidine Methionine Threonine Valine	Threonine Isoleucine Phenylalanine Tryptophan	Leucine Lysine

CHUYỂN HOÁ CHUYÊN BIỆT CỦA MỘT SỐ ACID AMIN

Glutamat: tổng hợp GABA (γ -aminobutyric acid), Glutathion

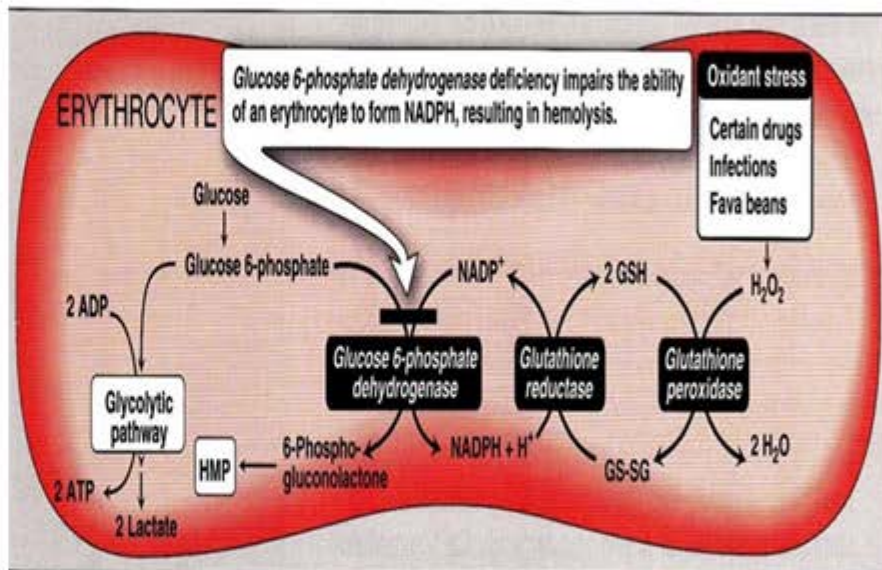


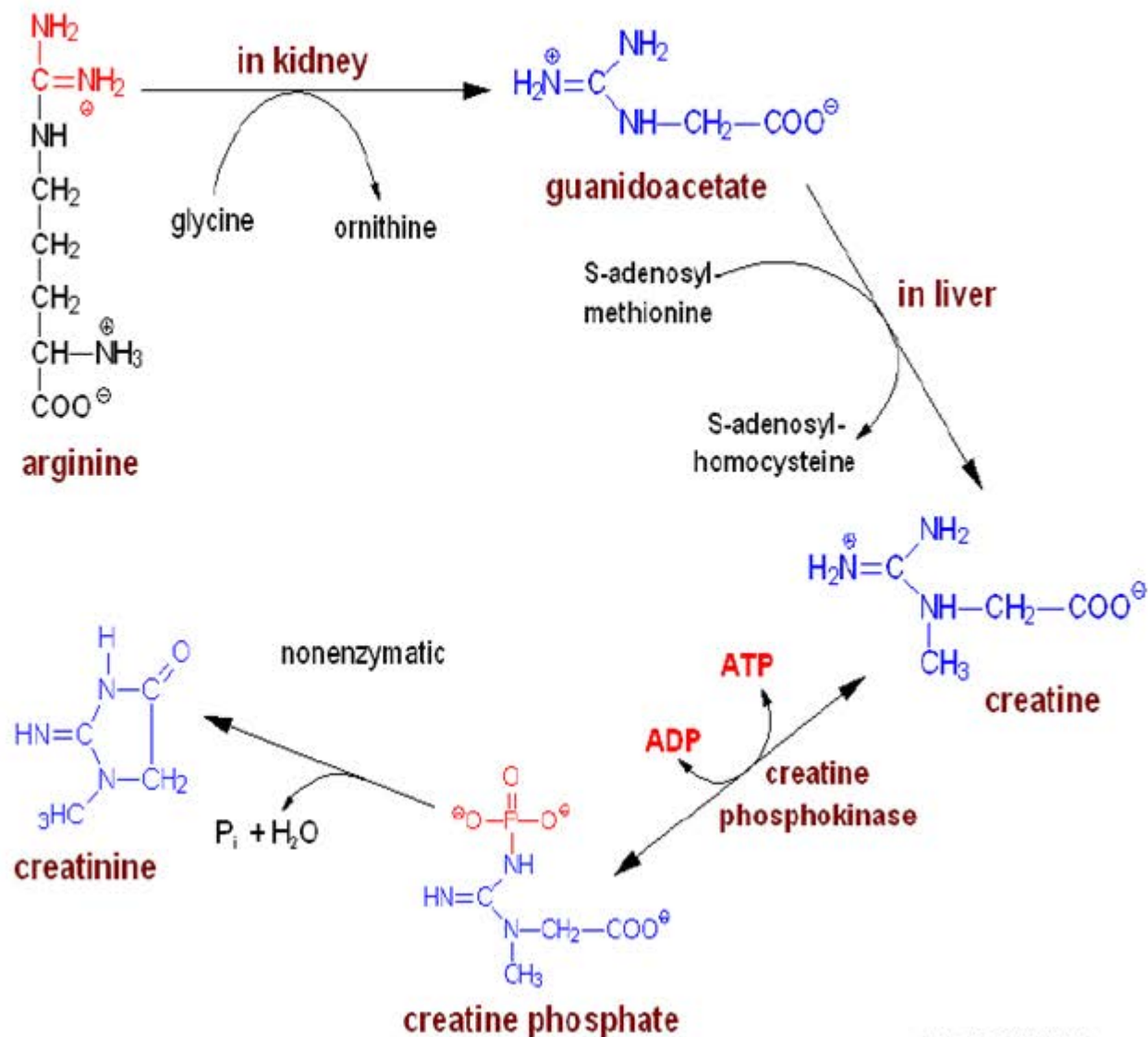
Figure 13.10

Pathways of glucose 6-phosphate metabolism in the erythrocyte. HMP = hexose monophosphate pathway.

Tryptophan: tổng hợp vitamin B3, serotonin, melatonin

Glycin: tham gia các quá trình sinh tổng hợp acid mật (acid glycolic), creatinin, heme, base purin

Tổng hợp Creatin và tạo Creatinin



Creatin

- ❖ Do gan tạo ra
- ❖ 98% creatin về cơ (20-30% creatin, 70-80% creatin P)
- ❖ Là nguồn dự trữ năng lượng của cơ
- ❖ Tạo creatin P trong ty thể/cơ
- ❖ Phóng thích năng lượng tạo ATP trong bào chất/cơ

Creatinin

- ❑ Sản phẩm khử nước (không cần enzym) của creatin
- ❑ $\approx 1,5\%$ creatin chuyển thành creatinin/ngày (1,8g).
- ❑ Lượng creatinin phụ thuộc vào lượng cơ (tuổi, giới)
- ❑ Đánh giá chức năng lọc của cầu thận

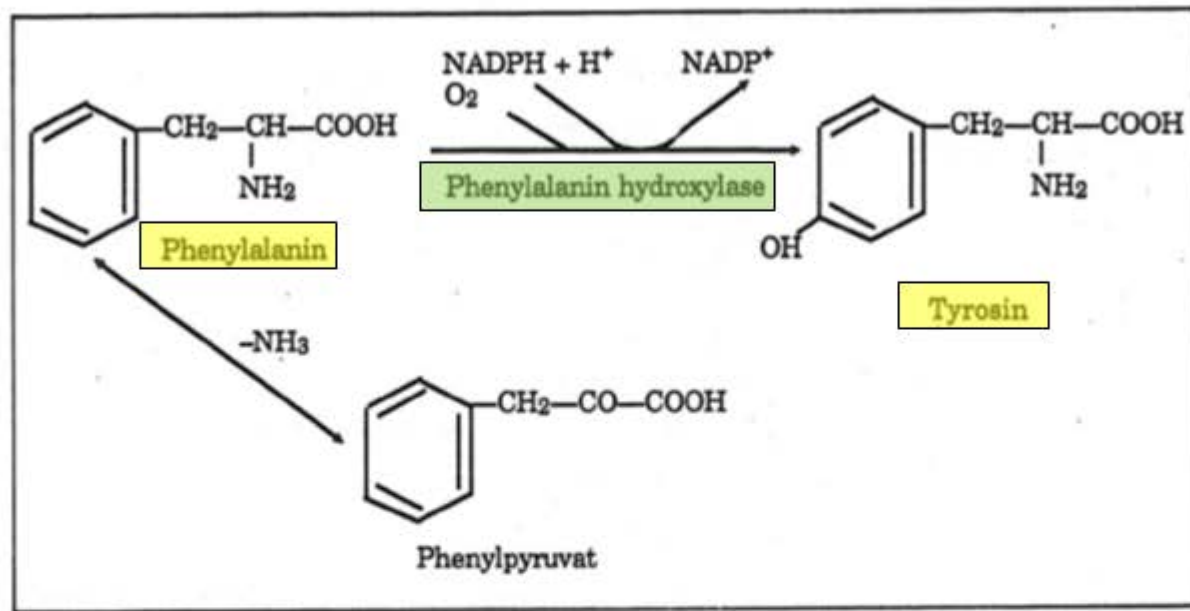
Creatinin Clearance: ĐỘ THANH LỌC CREATININ

Sử dụng để đánh giá chức năng lọc của thận.

Độ thanh lọc creatinin = $(U \times V)/C$

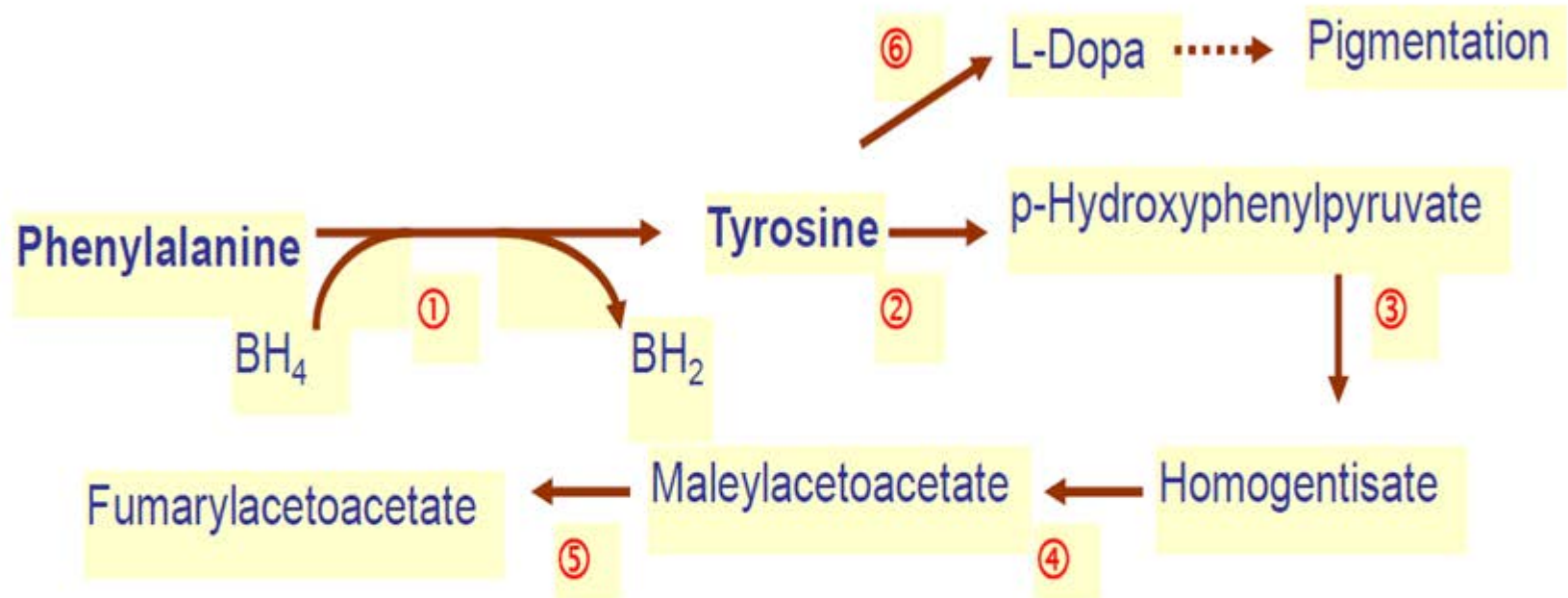
(U: nồng độ Creatinin/nước tiểu, V thể tích NT/phút, C: nồng độ Creatinin/máu)

CHUYỂN HOÁ PHENYLALANIN VÀ TYROSIN



Tyrosin: tổng hợp melanin, fumarat, hormon tuyến giáp, các catecholamin, ...

BỆNH LÝ DI TRUYỀN LIÊN QUAN ĐẾN CH PHENYLALANIN VÀ TYROSIN



- ① **Phenylketonuria** – phenylalanine hydroxylase/ BH_4
- ② Tyrosinemia type II (Richner-Hanhart) - tyrosine aminotransferase
- ③ Tyrosinemia type III
- ④ **Alkaptonuria** – homogentisate oxidase
- ⑤ Tyrosinemia type I
- ⑥ **Albinism** - tyrosine hydroxylase {tyrosinase}

Phenylketonuria (Phenyl ceton niệu)

- ❖ Tyr trở thành AA cần thiết
- ❖ Phenylalanin tăng cao trong máu
- ❖ Phenyllactic và phenylacetic tăng cao trong nước tiểu
- ❖ Tần suất: 1:12.000- 1:20.000 trẻ sơ sinh
- ❖ Nếu không được phát hiện và ngăn ngừa sớm, trẻ sẽ bị chậm phát triển về mặt trí tuệ
- ❖ Phát hiện sớm, trẻ được điều trị bằng chế độ ăn hạn chế Phe sẽ phát triển bình thường.



MAPLE SYRUS URINE DISEASE

- **Bệnh Siro niệu** (nước tiểu có mùi đặc trưng, giống như mùi si-rô, mùi đường cháy).
- Tần suất 1:185.000. Trẻ sau sinh có những bất thường về thần kinh: co giật, hôn mê, có thể tử vong.
- Tăng **leucin, isoleucin và valin (AA có nhánh, BCAA)** trong huyết tương và trong nước tiểu. Do **thiếu enzym BCKAD** (Branched-chain ketoacid dehydrogenase)
- Xuất hiện các dạng **oxo-acid bất thường/nước tiểu** nên nước tiểu có mùi lạ.
- **Điều trị:**
 - Nhanh chóng làm giảm leucin và các BCAA khác.
 - Cung cấp đủ năng lượng, các thực phẩm dinh dưỡng không chứa BCAA cho trẻ.

Alcaptonuria (Alcapton niệu)



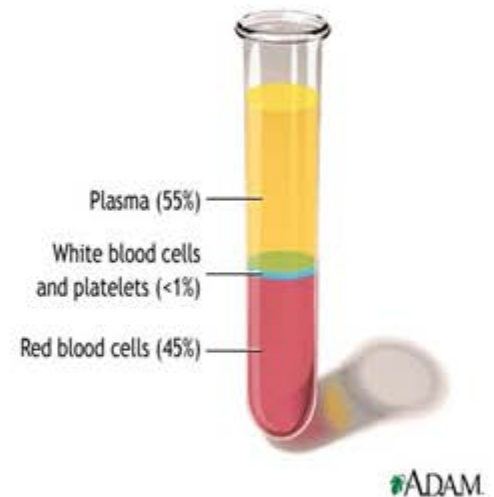
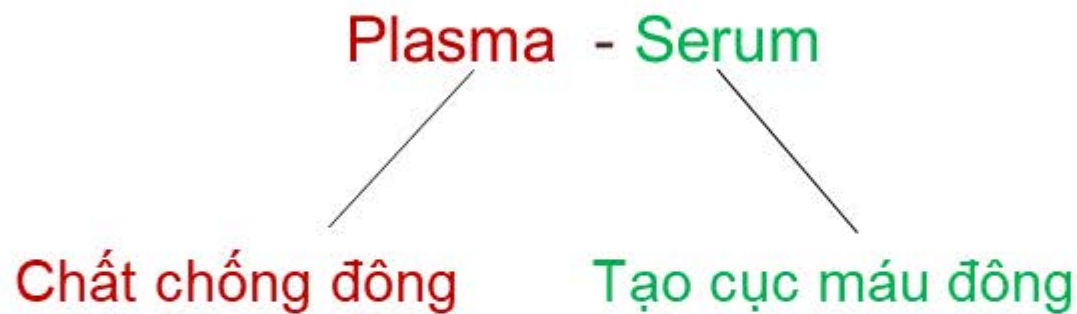
- ❖ Rối loạn di truyền bẩm sinh do thiếu **homogentisate oxygenase**
- ❖ Tích tụ **homogentisate**, bài tiết ra nước tiểu, có màu đen do homogentisate bị oxy hóa
- ❖ Tích tụ acid homogentisic trong mô liên kết, gây viêm khớp thoái hóa
- ❖ Tần suất : 1:200.000



Urine turns a black color upon exposure to air

Protein máu

- Nồng độ protein toàn phần/huyết thanh: 65-85 g/l



1. Protein máu giảm :

- Giảm cung cấp: Rối loạn tiêu hóa, RL hấp thu...
- Giảm tổng hợp: Bệnh lý về GAN
- Mất protein: qua đường niệu, tiêu hóa, mất máu...
- Tăng phân hủy: Tiểu đường, cường giáp trạng...

2. Tăng protein/máu :

- Cô đặc máu
- Protein bất thường: trong bệnh đa u tủy xương.

Protein niệu

- Bình thường: $< 150\text{mg}/24\text{h}$: protein NT (-), vết
- Bệnh lý: $>>150\text{mg}/24\text{h}$, kéo dài
- Tăng thẩm tích protein của màng cầu thận, có thể do:
 1. Bệnh lý thận: Viêm cầu thận, h/c thận hư...
 2. Xuất hiện protein bất thường, TLPT thấp
- Tăng khuếch tán protein do giảm tốc độ dòng máu tại thận: Suy tim, tăng huyết áp, đứng lâu...
- Rối loạn tái hấp thu ở ống thận
- Tổn thương đường tiết niệu

Kết luận

- Protein là polymer do nhiều monomer là các acid amin liên kết với nhau bằng liên kết peptid.
- Protein có nhiều vai trò khác nhau trong cơ thể.
- Bất thường trong rối loạn chuyển hoá protein hoặc acid amin có thể dẫn đến những bệnh lý khác nhau.
- Nắm vững những kiến thức hoá sinh về hoá học và chuyển hoá acid amin và protein sẽ giúp sinh viên giải thích được những bệnh lý liên quan.

Tài liệu tham khảo

1. Bộ môn Hóa Sinh-Đại học Y Dược TPHCM (2015) **Hoá sinh y học**, Nhà xuất bản y học.
2. Victor R., David B., Kathleen M. B. (2014) **Harpers Illustrated Biochemistry**, 30th edition, McGraw-Hill