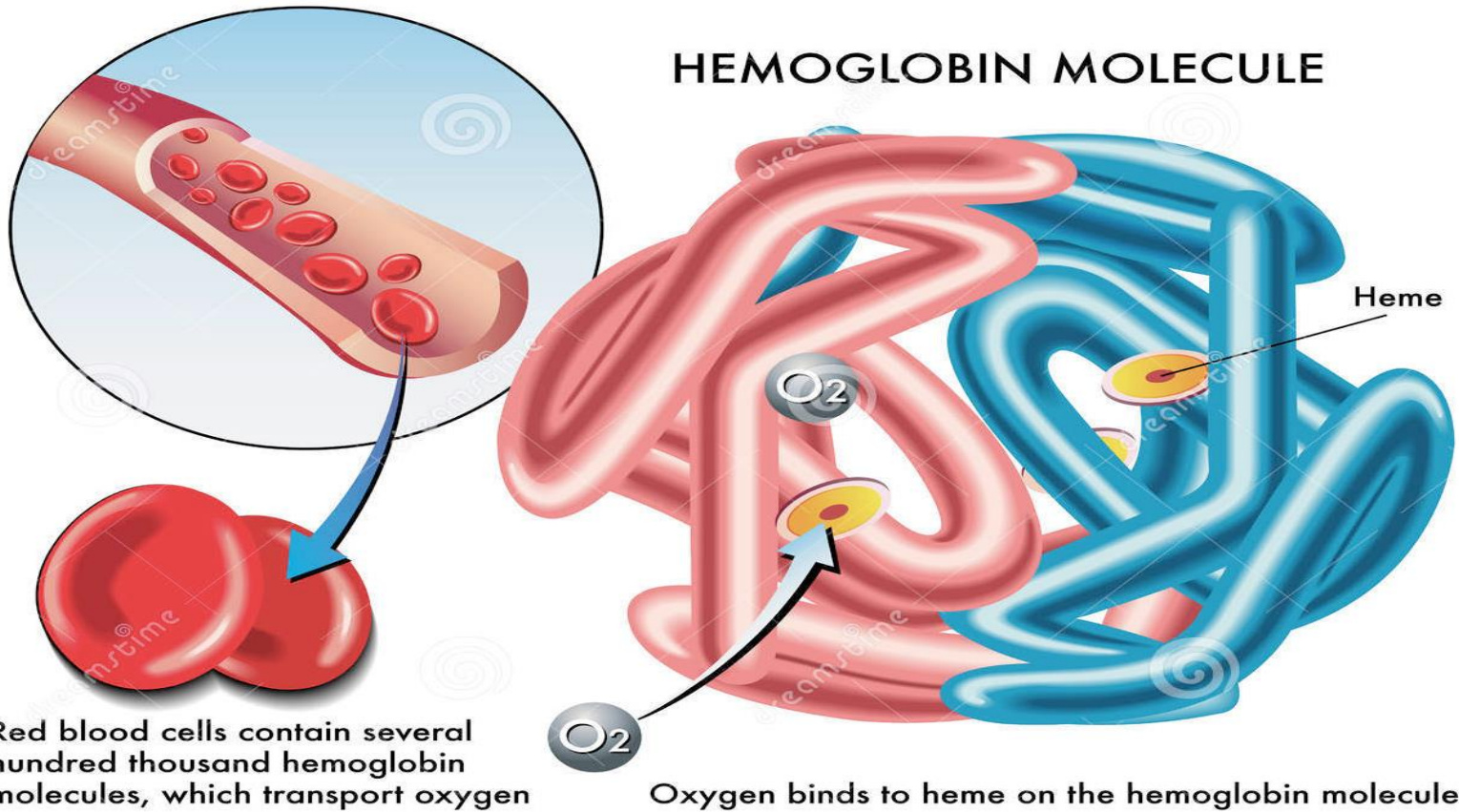


HEMOGLOBIN MOLECULE



CHUYỂN HOÁ HEMOGLOBIN

GV: BS. Đỗ Thị Thanh Thủy

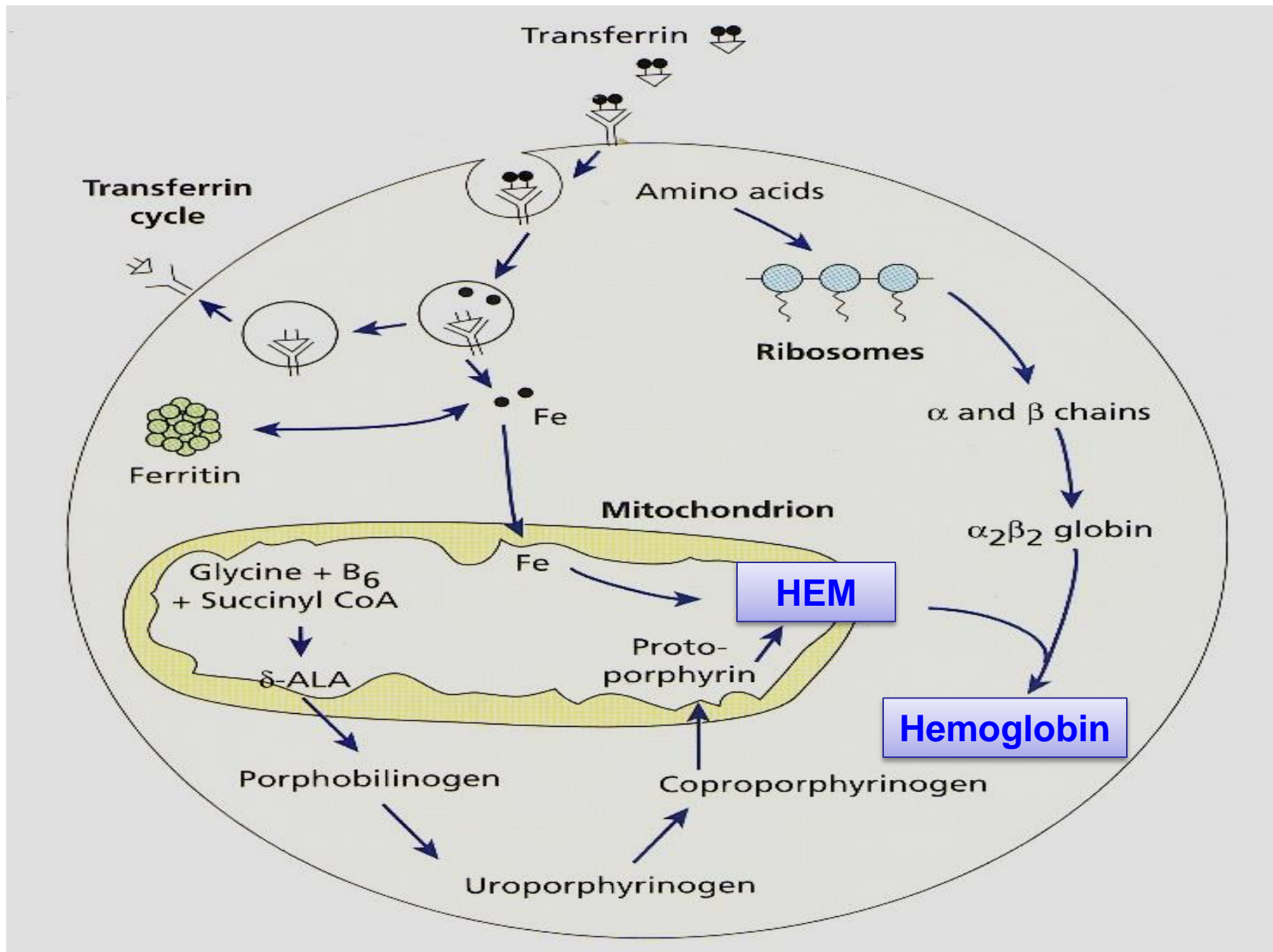
MỤC TIÊU BÀI GIẢNG

1. Phân tích được các giai đoạn thoái hóa hemoglobin ở lách, gan và ruột
2. Kể tên được các loại bilirubin có trong huyết thanh và nồng độ bình thường của chúng
3. Dựa vào sự thay đổi của các chỉ số bilirubin toàn phần, trực tiếp và gián tiếp / máu và nước tiểu để lý giải các khả năng gây vàng da.

MỘI DUNG BÀI GIẢNG

1. Sơ đồ tổng quát tổng hợp hemoglobin
2. Tổng hợp hemoglobin
 - Tổng hợp Globin;
 - Tổng hợp Hem;
 - Điều hòa tổng hợp Hem
3. Thoái hóa hemoglobin
4. Rối loạn chuyển hóa hemoglobin

1. SƠ ĐỒ TỔNG HỢP HEMOGLOBIN

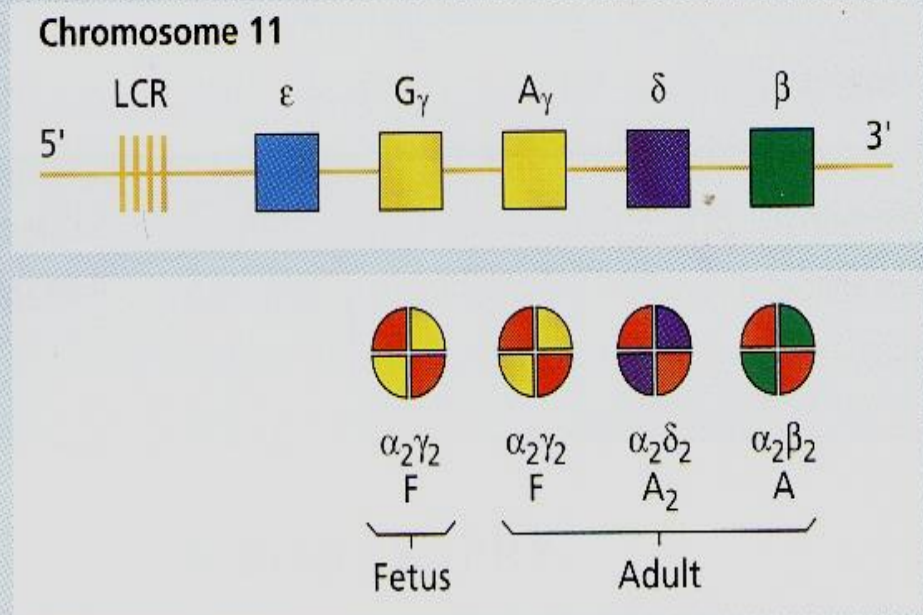
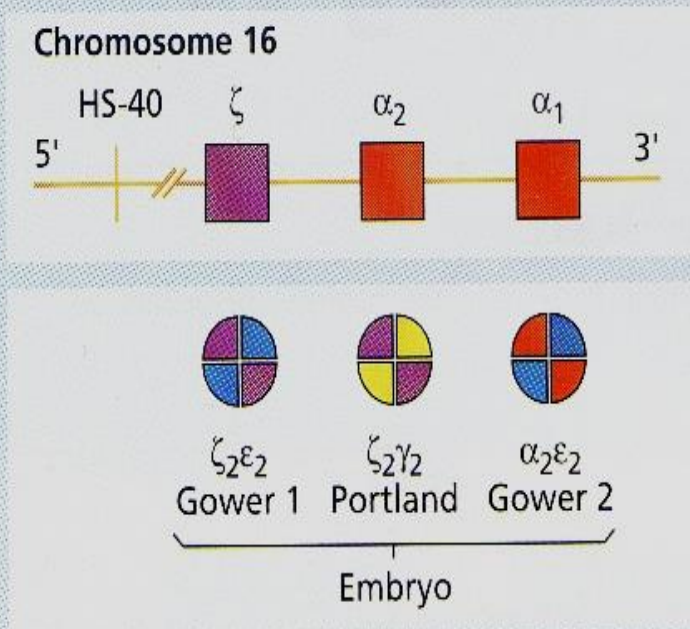


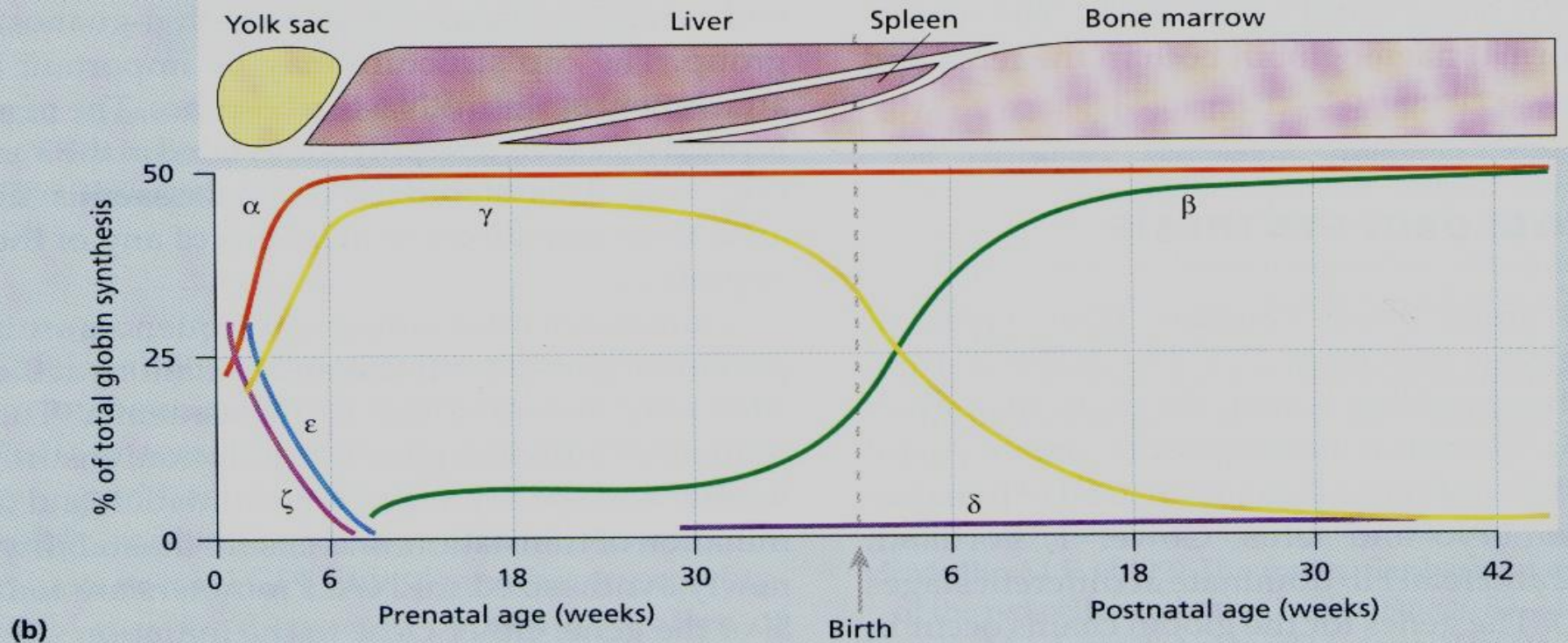
2. TỔNG HỢP Hb

2.1. GLOBIN

Gen mã hóa các chuỗi globin:

- ❖ β , γ , δ và ϵ nằm trên nhánh ngắn nhiễm sắc thể 11
- ❖ α và ζ nằm trên nhánh ngắn nhiễm sắc thể 16





Phôi

Hb Gower 1 ($\zeta_2\epsilon_2$)

Hb Gower 2 ($\alpha_2\epsilon_2$)

Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$)

Thai

Hb F ($\alpha_2\gamma_2$)

Người lớn

Hb A ($\alpha_2\beta_2$)

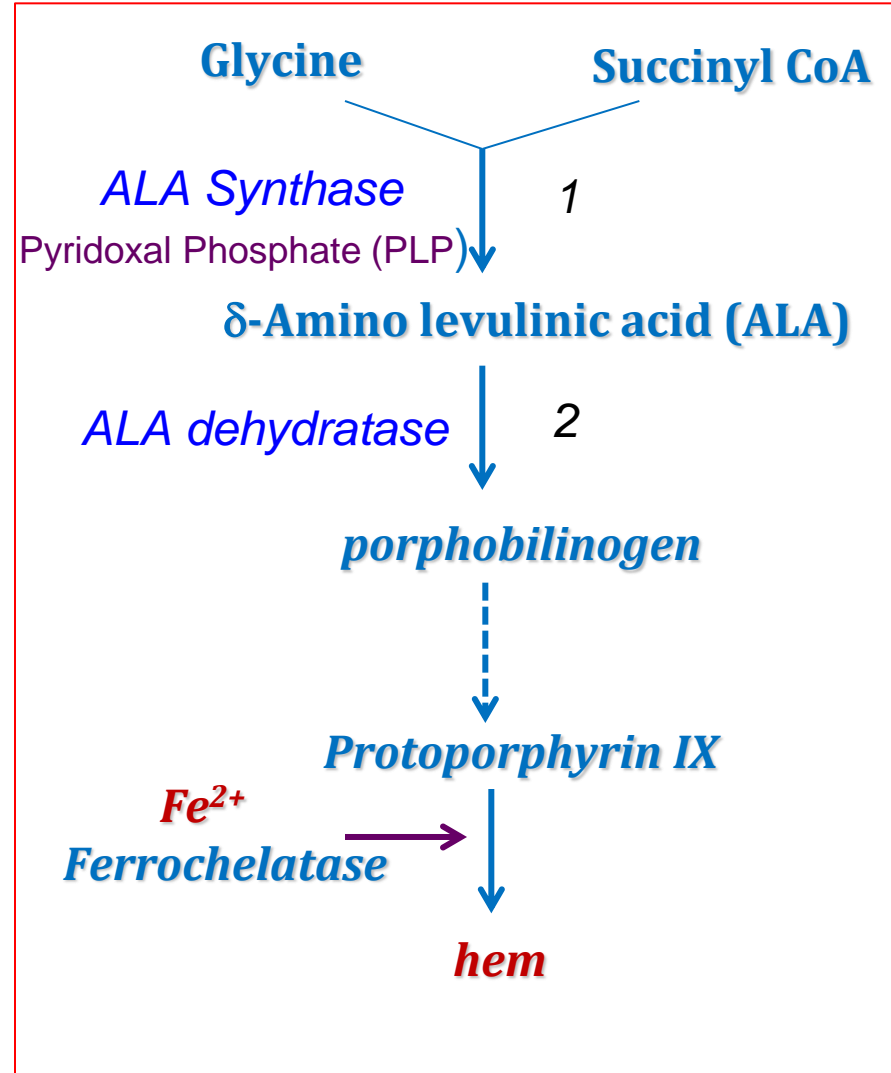
Hb A₂ ($\alpha_2\delta_2$)

HbA: từ 3 tháng cuối thai kỳ. Hb F: giảm dần vài tháng sau sinh

Trẻ 6 tháng tuổi # người lớn: 95%-97% Hb A, 2%-3,5% Hb A₂, 1%-2% Hb F

2.2. TỔNG HỢP HEME

- ❖ Heme là thành phần của các protein chứa HEM như Hemoglobin, Myoglobin, họ cytochrom P450, enzym catalase, một số enzym peroxidase.
- ❖ Heme được tổng hợp ở gan và tủy xương
- ❖ Vị trí tổng hợp trong tế bào:
 - Ty thể
 - Bào tương



Bước 1: Tạo ALA (Ty thể)

- ❖ ALA được tổng hợp từ **glycine** (aa) và **succinyl-CoA** (sản phẩm của CT Krebs) bởi ALA synthase và coenzym PLP (**Pyridoxal 5'-Phosphat**) (Vit B6)
- ❖ PU bị ức chế bởi Hemin (hem tạo ra dư thừa sẽ chuyển thành hemin (Fe^{3+}), quay lại ức chế ALA synthase.

Bước 2: Tạo porphobilinogen (PBG)

- ❖ ALA rời ty thể **vào bào tương**; 2 ALA trùng ngưng tạo PBG, do **PBG synthase (ALA dehydrase)** xúc tác với sự tham gia của Zn^{2+} .

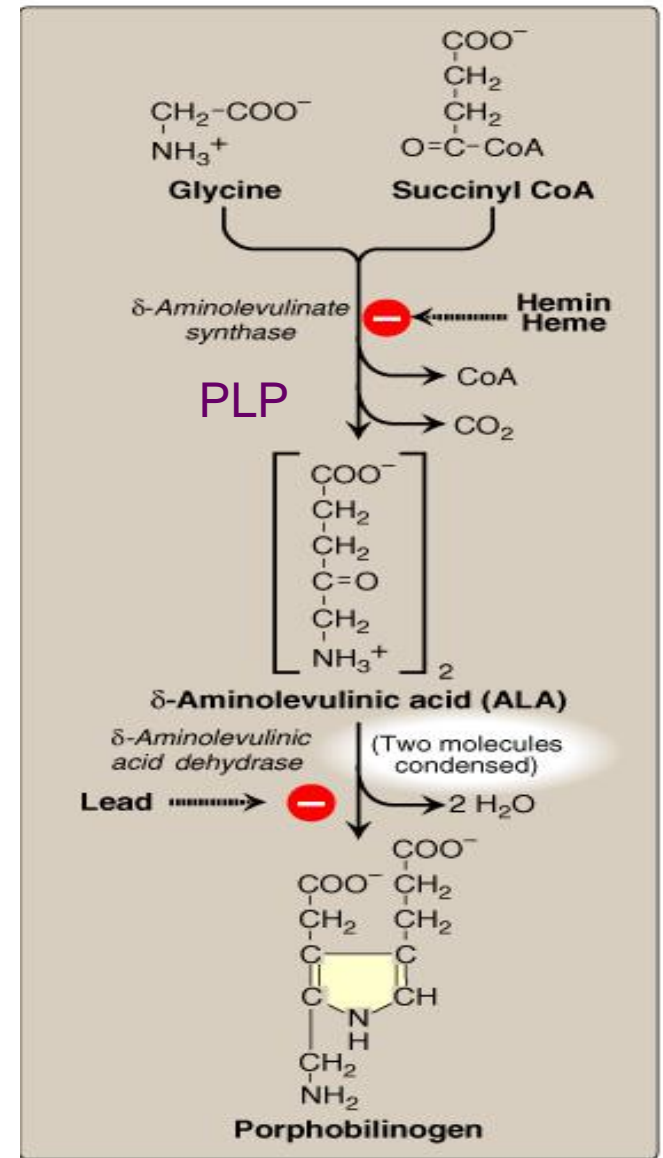
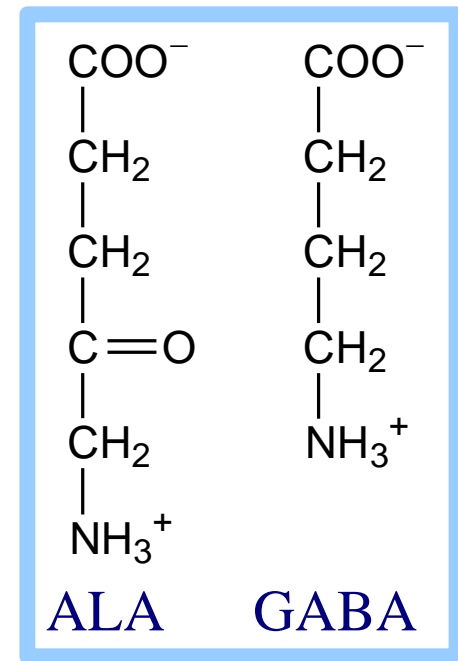


Figure 21.3

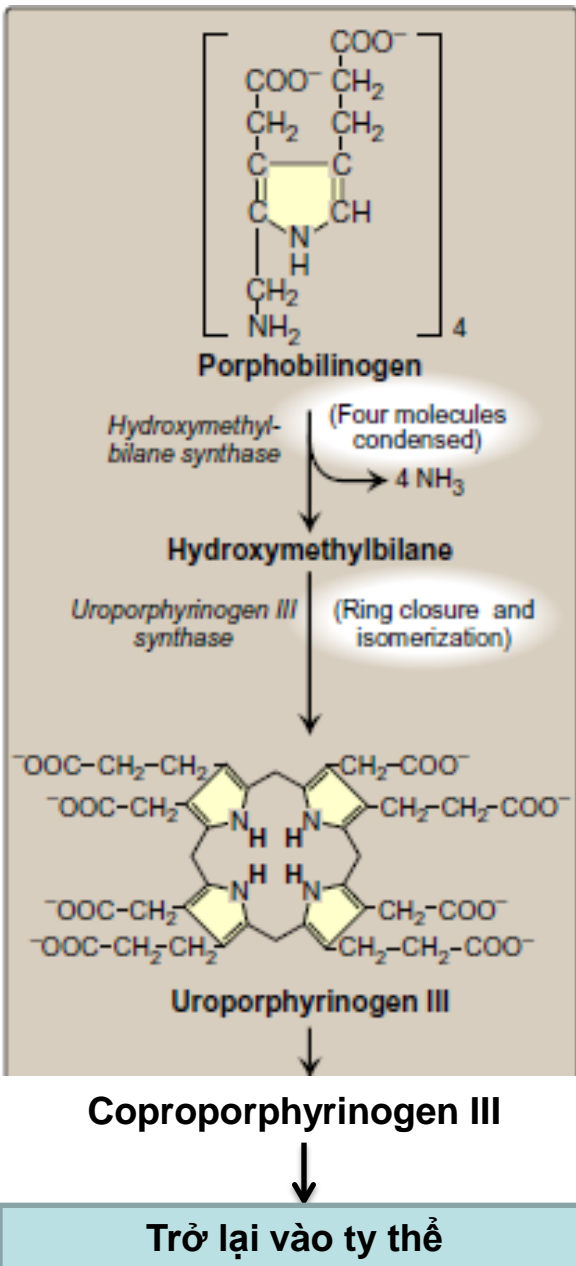
Pathway of porphyrin synthesis: formation of porphobilinogen. (Continued in Figure 21.4.)

Porphobilinogen synthase

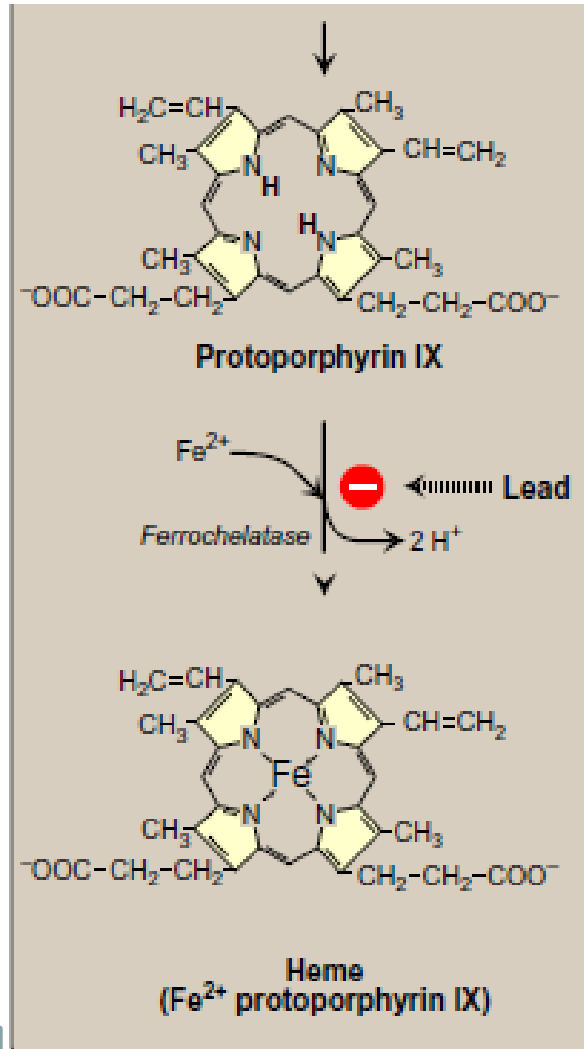
- ❖ Porphobilinogen Synthase (ALA dehydrase) là enzym ngoài bào tương và rất nhạy với ion kim loại nặng, đặc biệt là Pb^{2+} . Ngộ độc chì làm tăng ALA máu
- ❖ Biểu hiện thần kinh của ngộ độc chì do tác dụng trực tiếp của chì và do tăng ALA trong máu. Cơ chế độc não của ALA có thể do:
 - Cấu trúc tương tự GABA (γ -aminobutyric acid), là chất dẫn truyền thần kinh)
 - ALA tự oxi hoá phát sinh gốc oxy tự do



Các bước tiếp theo



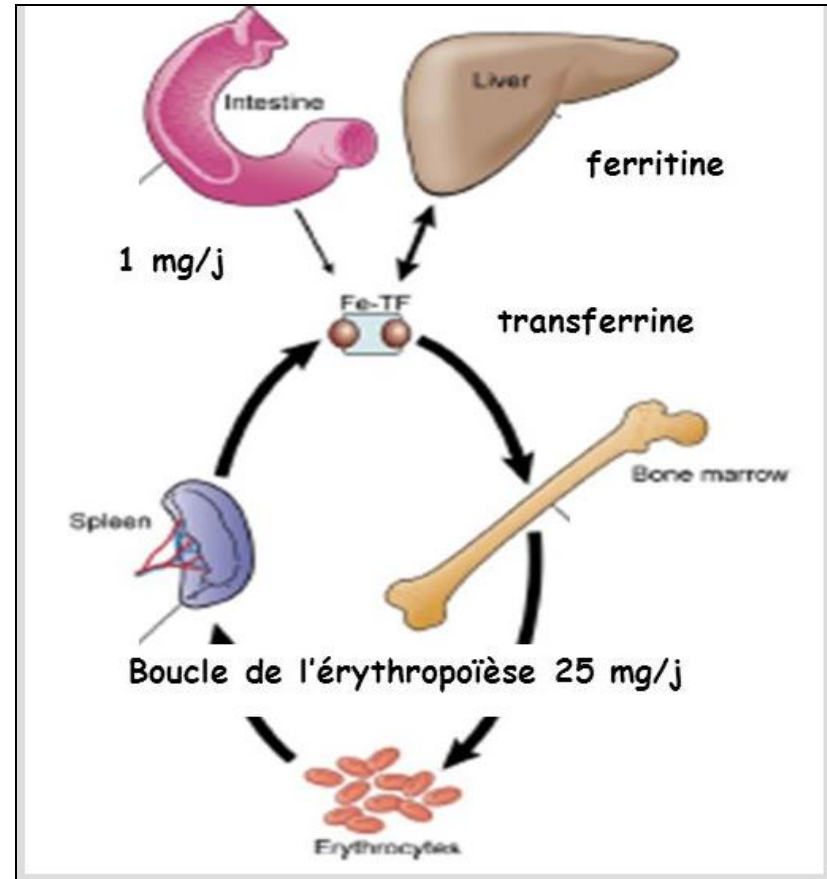
Protoporphyrinogen IX



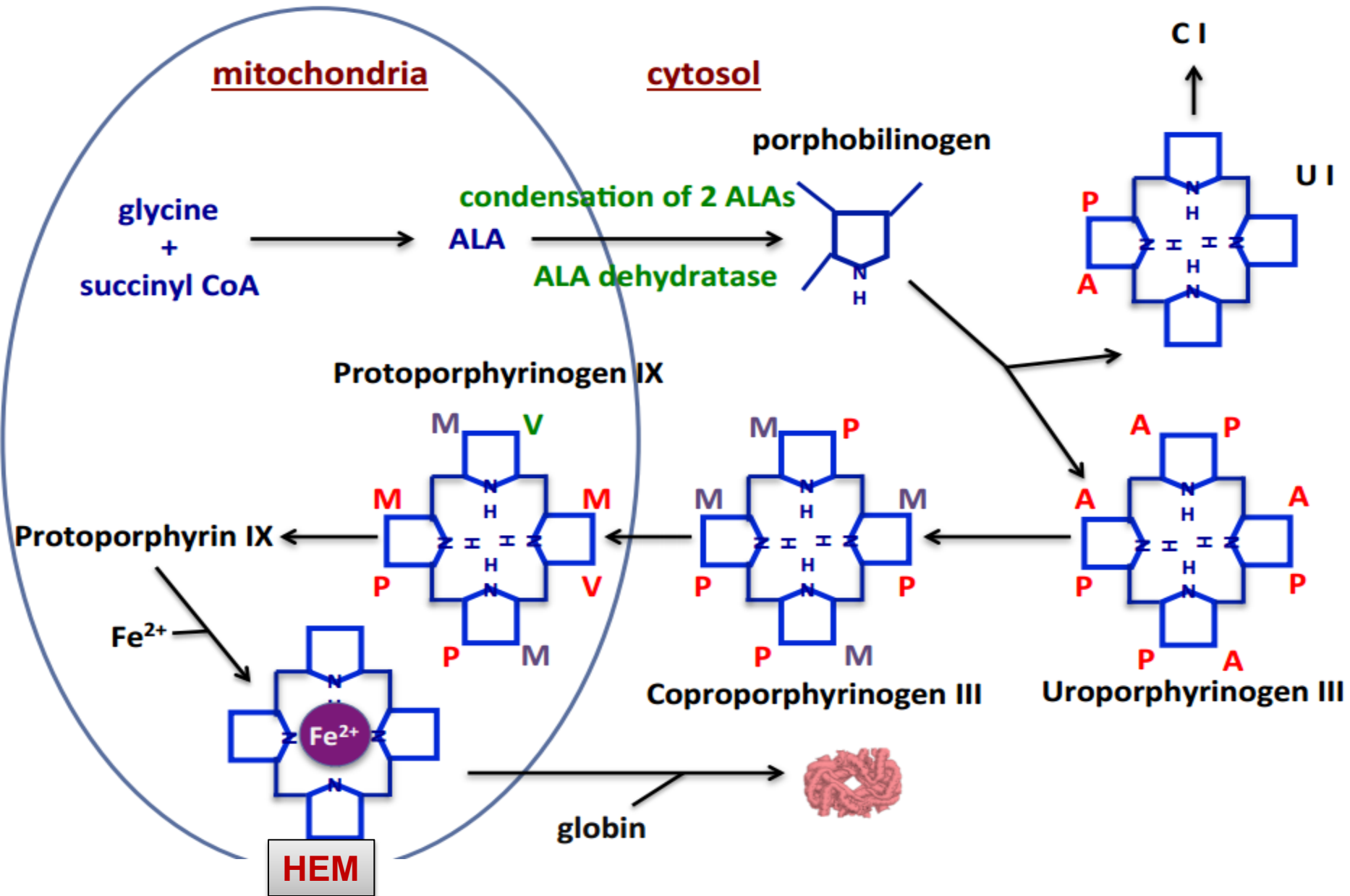
- ❖ **Hydroxymethylbilan synthase** xúc tác gắn 4 PBG để tạo **uroporphyrinogen III**
- 4 gốc acetate được decarboxyl hóa thành gốc methyl tạo **coproporphyrinogen III**,
- quay vào ty thể** → → **protoporphyrinogen IX**
- **protoporphyrin IX**
- ❖ Tạo thành **HEM** với **ferrochelatase** xúc tác gắn protoporphyrin IX với Fe^{2+}

CUNG CẤP SẮT

- ❖ Nhu cầu sắt hàng ngày 20-25mg. Tuy nhiên gần như toàn bộ lượng sắt cần thiết để tạo hồng cầu đều được tái sử dụng từ sự phân huỷ hồng cầu già → do đó chỉ cần 1mg sắt/ngày là đủ.
- ❖ Nhu cầu sắt ↑ trong: phụ nữ có thai, cho con bú, tuổi dậy thì.....
- ❖ Dạng sắt vận chuyển trong huyết tương là transferrin
- ❖ Dạng sắt dự trữ là Ferritin ở gan

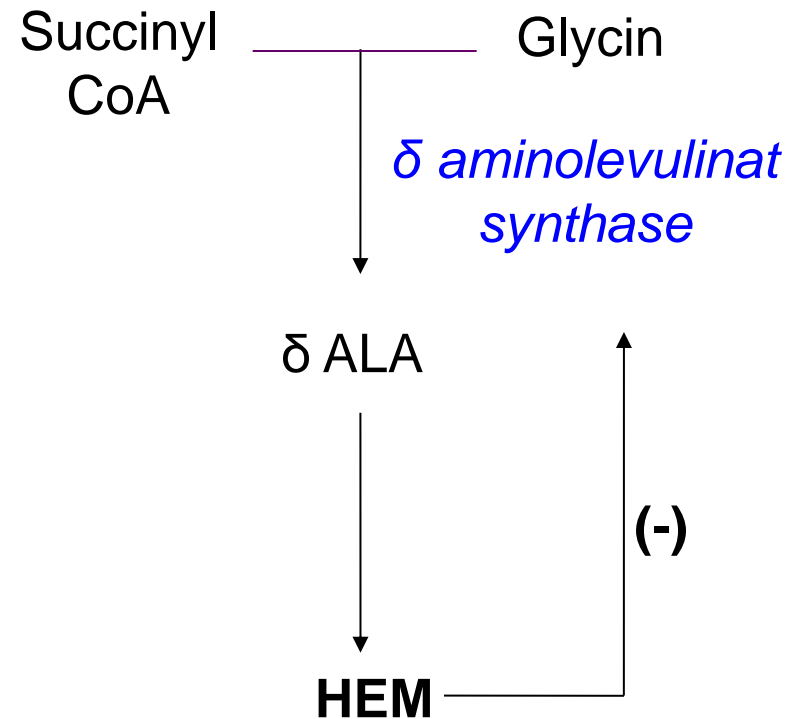


TÓM TẮT SỰ TẠO THÀNH Hb



ĐIỀU HÒA TỔNG HỢP HEM

- ❖ ALA synthase là enzym dị lập thể, bị ức chế bởi HEM (feedback inhibition - ức chế ngược)
- ❖ ALA synthase có coenzym là pyridoxal phosphate
- ❖ Một số thuốc và hormon steroid làm tăng tổng hợp hem
- ❖ Porphobilinogen synthase bị ức chế bởi ion Pb^{2+} dẫn đến ngộ độc chì.
- ❖ Ferrochelatase (heme synthase) cũng bị ức chế bởi Pb^{2+} .



RỐI LOẠN TỔNG HỢP HEM

- ❖ Mắc phải: chủ yếu gặp trong trường hợp ngộ độc chì
- ❖ Di truyền: Porphyrias - là một nhóm bệnh rối loạn chuyển hóa porphyrin **hiếm gặp** do thiếu hụt những enzym trên con đường tổng hợp hem → tích tụ và tăng bài tiết các porphyrin hay tiền chất của nó (ALA, PBG) → gây bệnh
- ❖ Phần lớn các bệnh có kiểu di truyền trội trên NST thường.
- ❖ Biểu hiện lâm sàng ở da, hệ thống thần kinh hay vừa ở da vừa ở hệ thống thần kinh.
- ❖ Porphyrias chia làm 2 loại: porphyrias thuộc về gan và porphyrias thuộc hồng cầu (ứ đọng tiền chất của porphyrin xảy ra ở gan hoặc các tế bào sản sinh hồng cầu của tủy xương).

Intermediates

Enzymes

Diseases

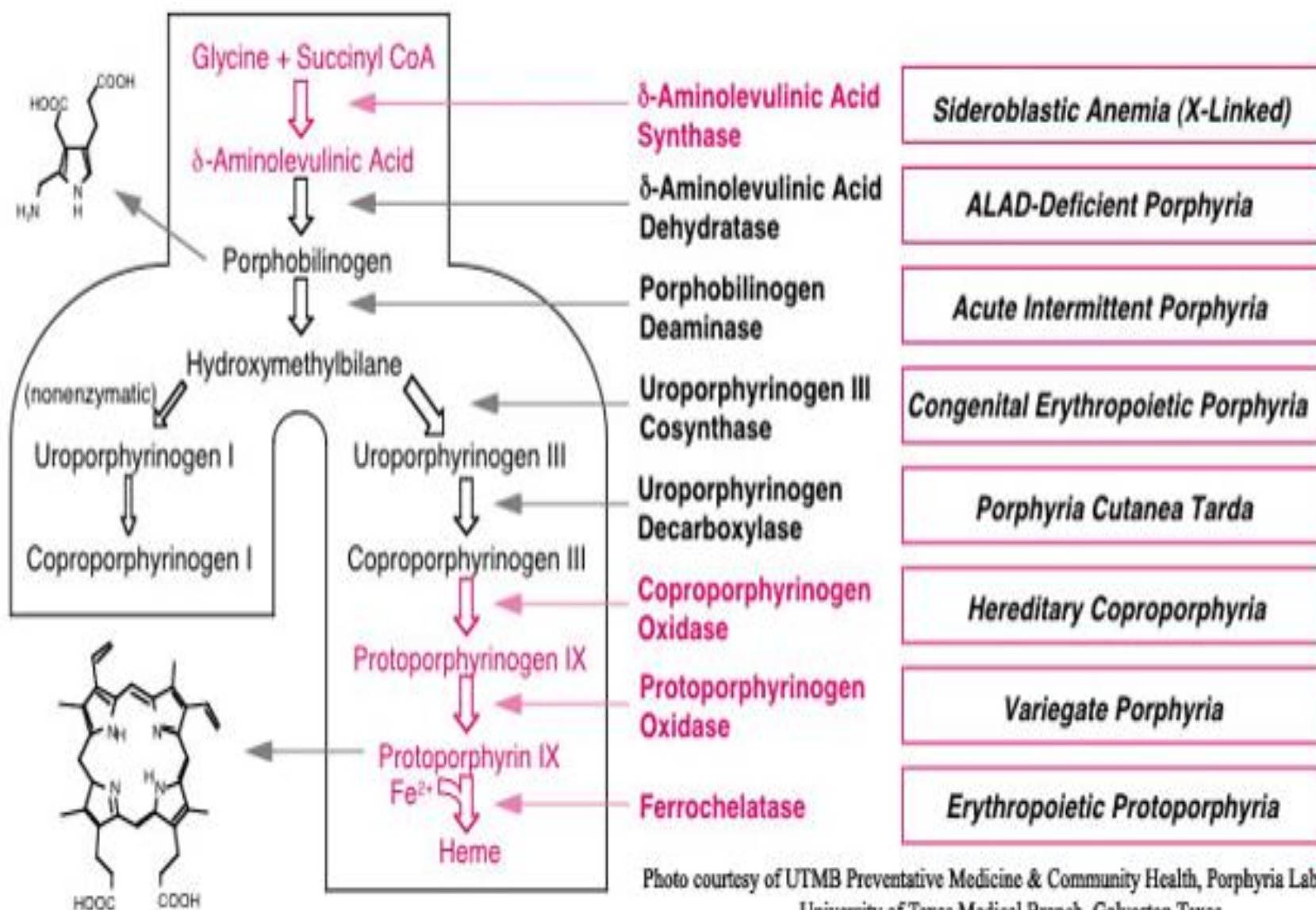


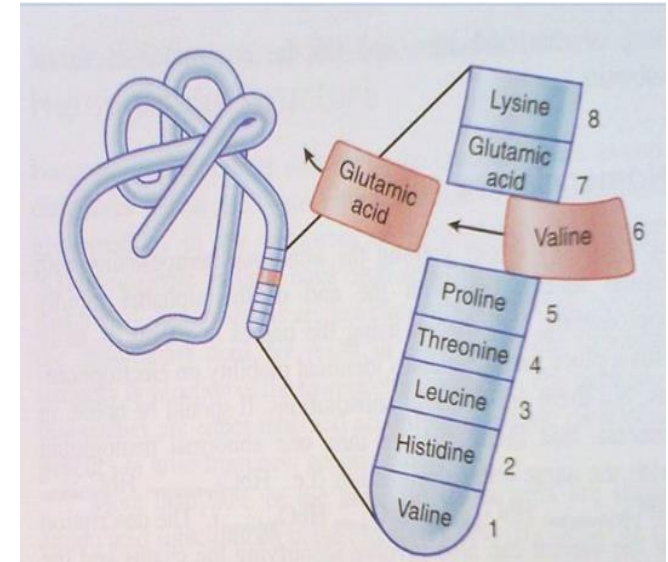
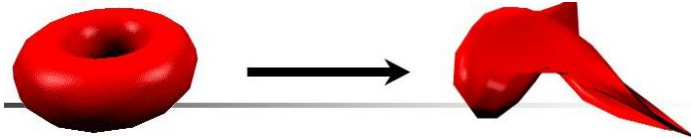
Photo courtesy of UTMB Preventative Medicine & Community Health, Porphyria Laboratory,
University of Texas Medical Branch, Galveston Texas

RỐI LOẠN TỔNG HỢP GLOBIN HAY GẶP

Đột biến gen:

- ❖ Đột biến mất một nucleotid dẫn đến thay thế một acid amin trong chuỗi polypeptid

Thí dụ: Hb S , Hb C



- ❖ Mất một hay nhiều chuỗi globin:

Giảm tổng hợp chuỗi α :

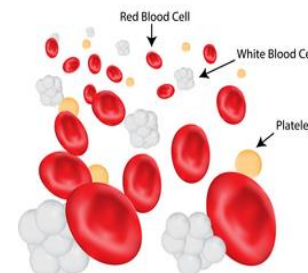
bệnh α thalassemia

Giảm tổng hợp chuỗi β :

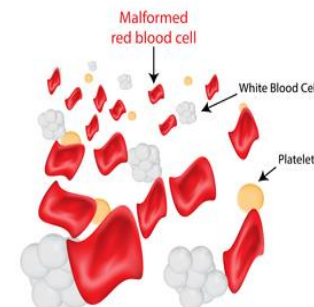
bệnh β thalassemia

Thalassemia

Normal



Thalassemia

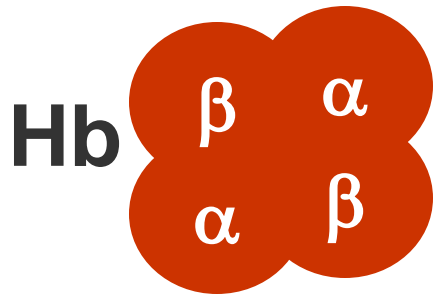


Phân bố của các bệnh Hb Dạng đột biến điểm

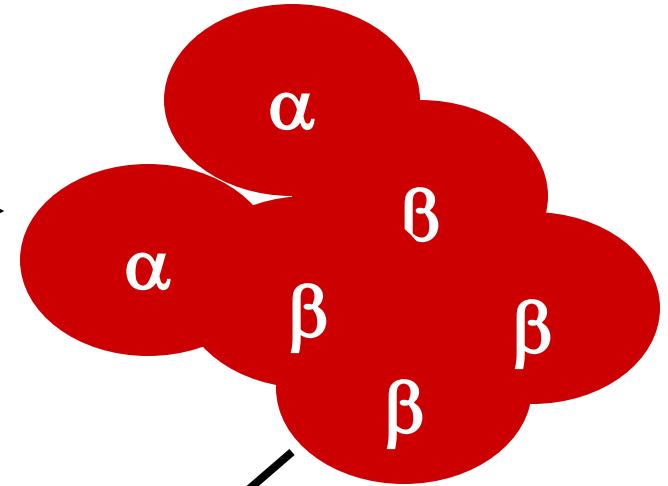
Các dạng bệnh lý	Phân bố chủ yếu tại:
Hb S ($\beta^6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}$)	Africa, Arabia, Black Americans
Hb C ($\beta^6\text{Glu}\rightarrow\text{lys}$)	West Africa, China
Hb E ($\beta^{26}\text{Glu}\rightarrow\text{lys}$)	South East Asia
Hb D ($\beta^{121}\text{Glu}\rightarrow\text{Gln}$)	Asia
Hb O ($\beta^{121}\text{Glu}\rightarrow\text{Val}$)	Turkey

α -Thalassaemia

Giảm tỉ lệ α/β



Giảm tạo chuỗi α



Bình thường $\alpha = \beta$

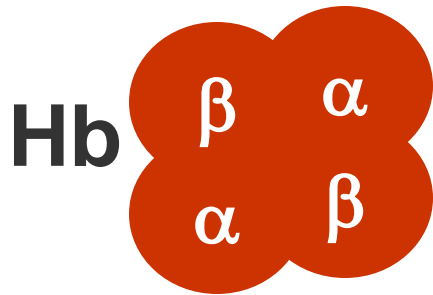
Tăng số chuỗi β



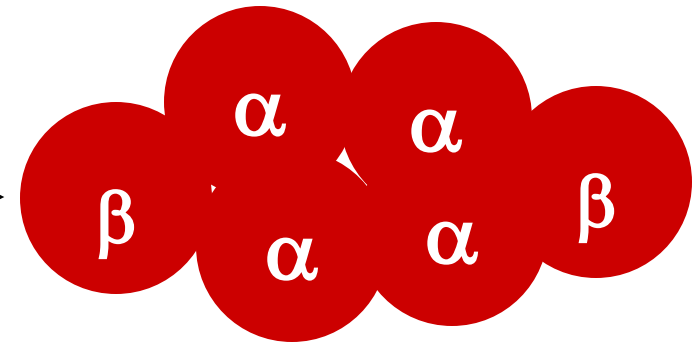
α - Thalassaemia

β -Thalassaemia

Tăng tỉ lệ α/β



Giảm tạo chuỗi β

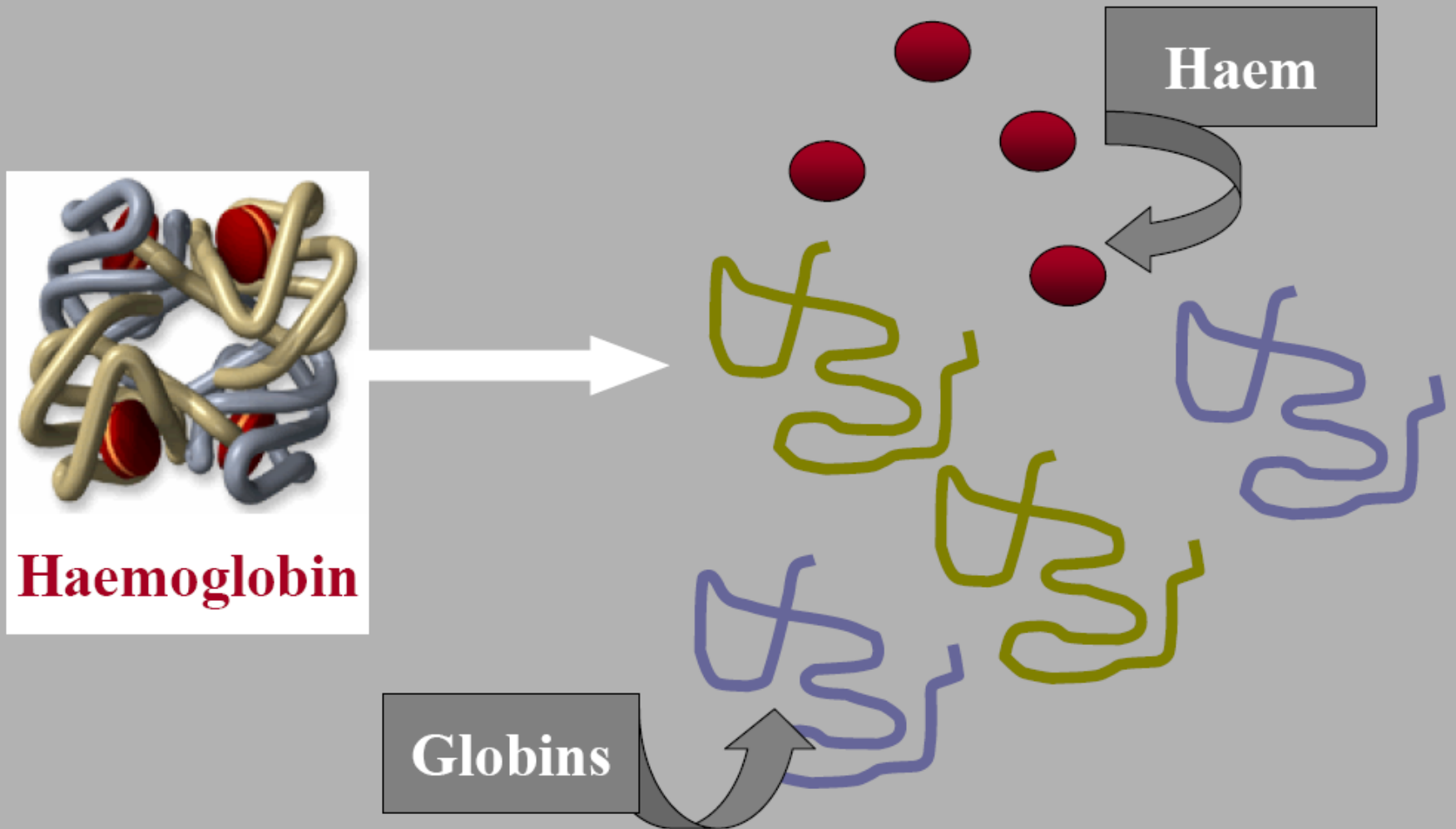


Bình thường $\alpha = \beta$

Tăng số chuỗi α

β - Thalassaemia

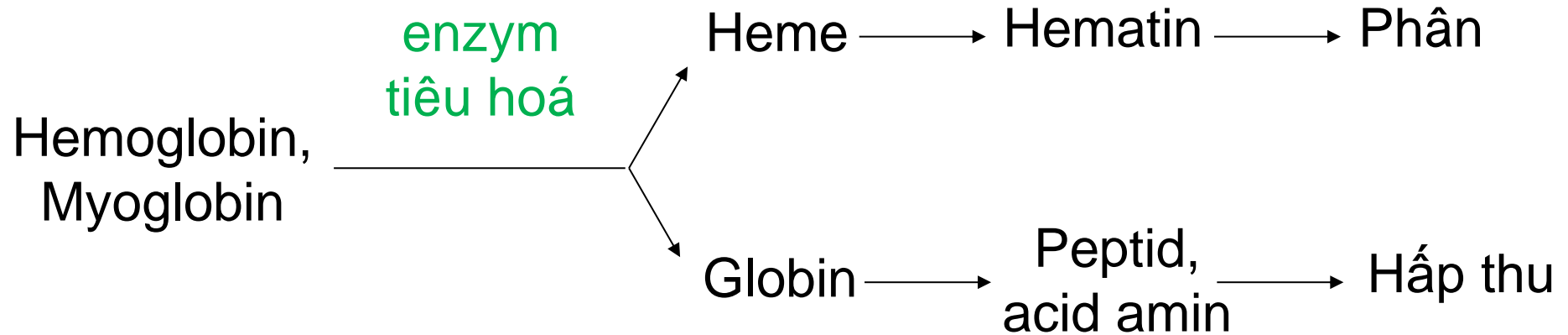
3. THOÁI HOÁ HEMOGLOBIN



Thoái hóa Hb

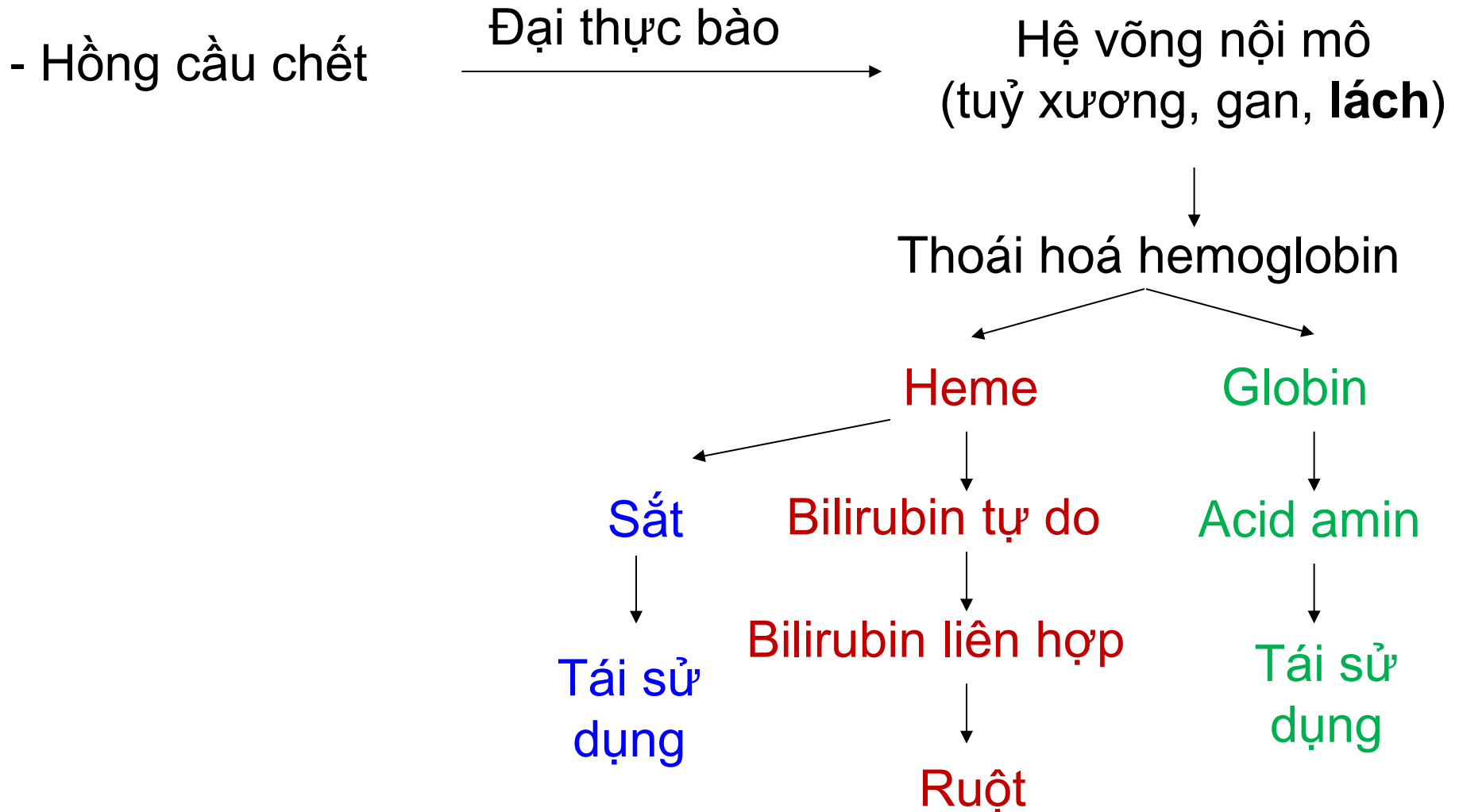
- ❖ Ở người, khoảng 100 – 200 triệu hồng cầu chết mỗi giờ.
Thoái hóa Hb bắt đầu từ **reticuloendothelial cells (RES)** của gan, lách, tủy xương.
- ❖ Hb thoái hóa thành:
 - **globin** → AA → thoái hóa AA
 - **heme** → bilirubin
 - **Fe²⁺** → được vận chuyển (transferrin) và tái sử dụng tổng hợp hem
- ❖ Tất cả các hemoprotein chứa hem cũng thoái hóa giống nhau

TIÊU HOÁ HEMOGLOBIN



THOÁI HOÁ HEMOGLOBIN

- Đời sống hồng cầu 120 ngày



Tạo Bilirubin

Myoglobin, cytochrom
(20 to 25%)

Hemoglobin
70 đến 80%

ferritin
apoferritin

Heme
(250 to 400 mg/ngày)

3 [O]

Heme oxygenase

$\text{Fe}^{3+} + \text{CO}$

Biliverdin

$\text{NADPH} + \text{H}^+$

Biliverdin reductase

NADP^+

albumin

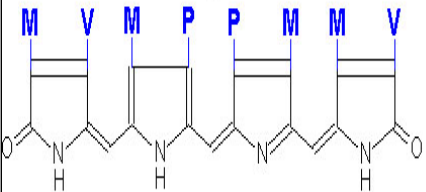
Bilirubin tự do

Bilirubin-Alb

Heme

heme
oxygenase

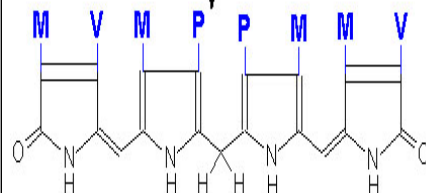
$\text{NADPH} + \text{O}_2$
 $\rightarrow \text{CO} + \text{Fe}^{3+} + \text{NADP}^+$



Biliverdin green

biliverdin
reductase

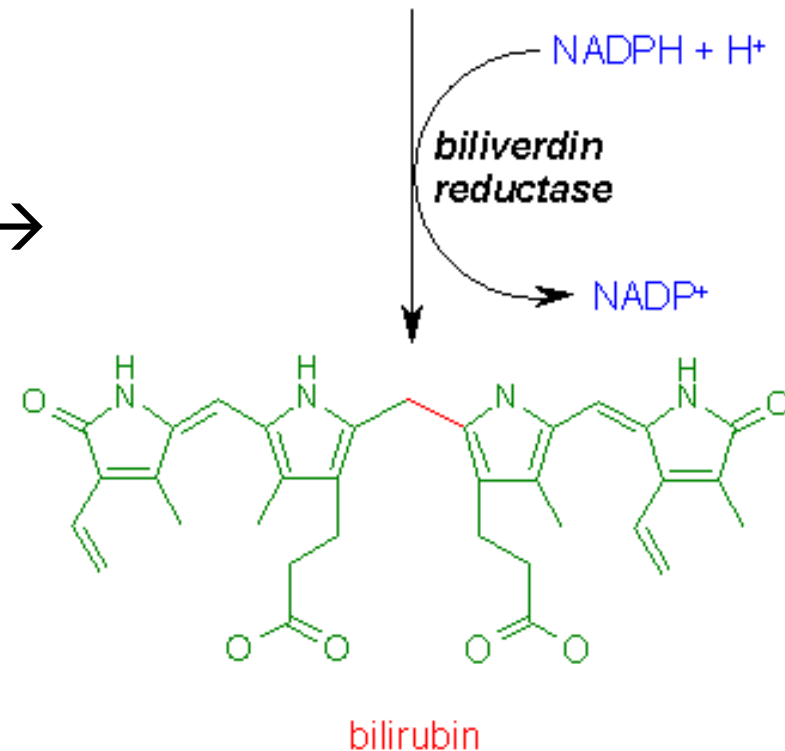
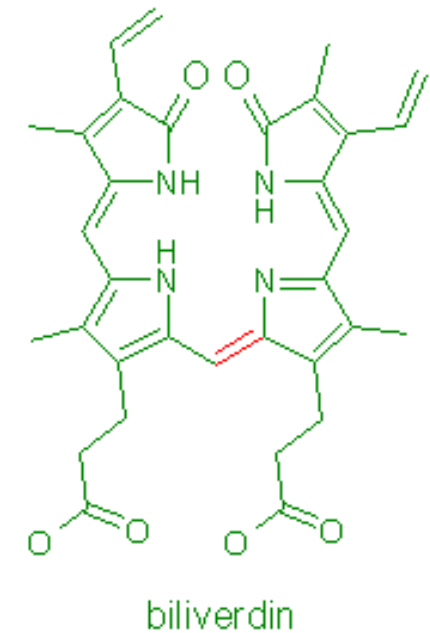
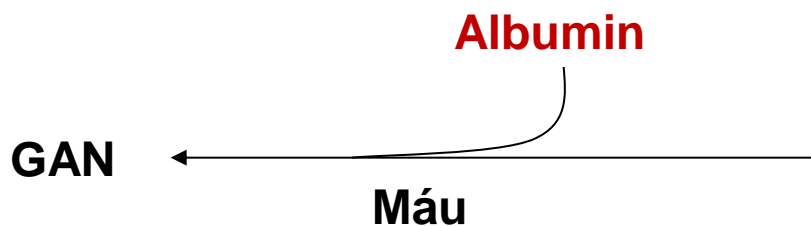
NADPH
 $\rightarrow \text{NADP}^+$



Bilirubin red-orange

BILIRUBIN TỰ DO

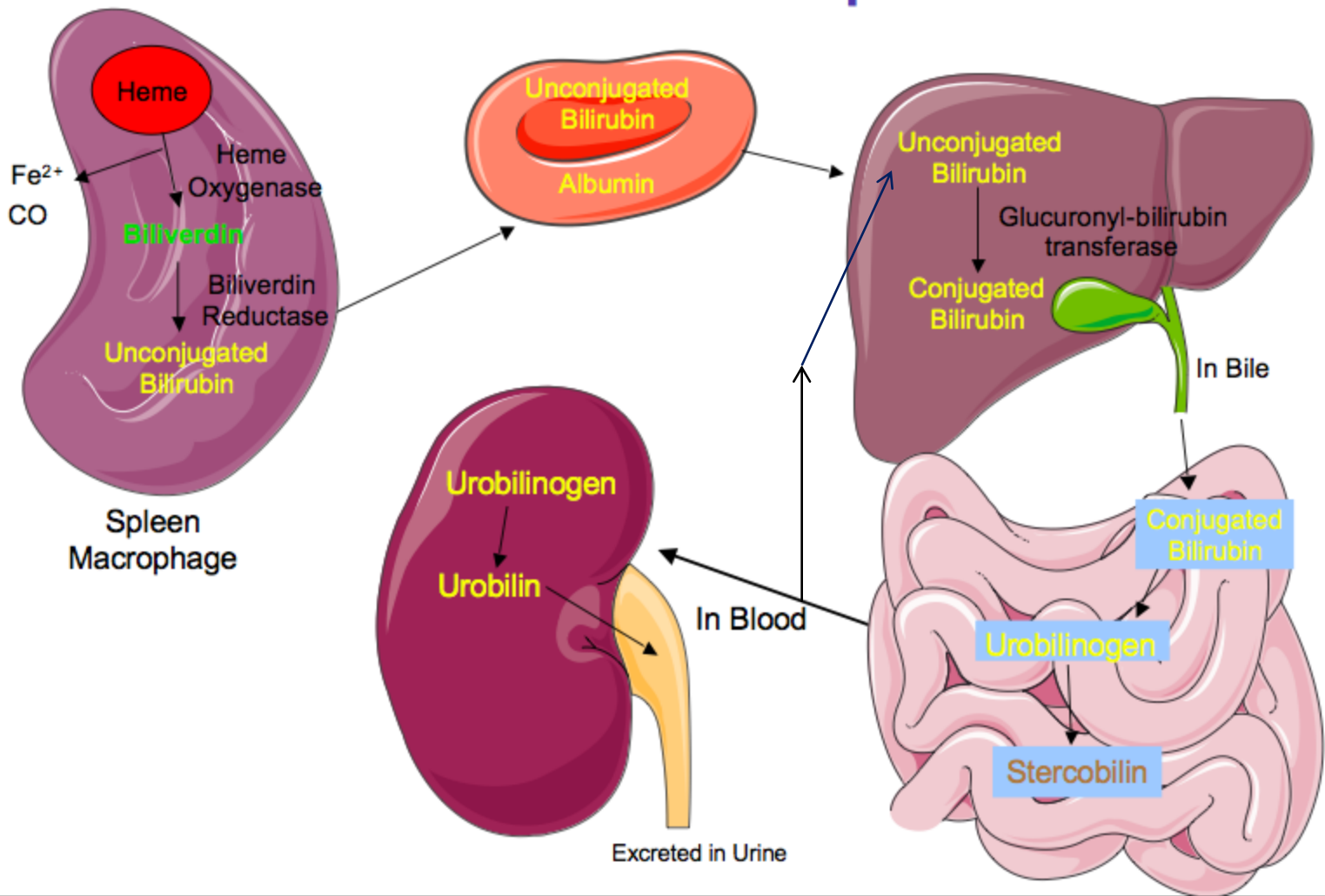
- ❖ Màu vàng
- ❖ Không tan trong nước (2 gốc propionate tạo liên kết H nội phân tử)
- ❖ **Bil tự do**: chưa kết hợp với acid glucuronic
- ❖ Độc hệ thần kinh
- ❖ Phản ứng nhận biết diazo chậm → **bilirubin gián tiếp**



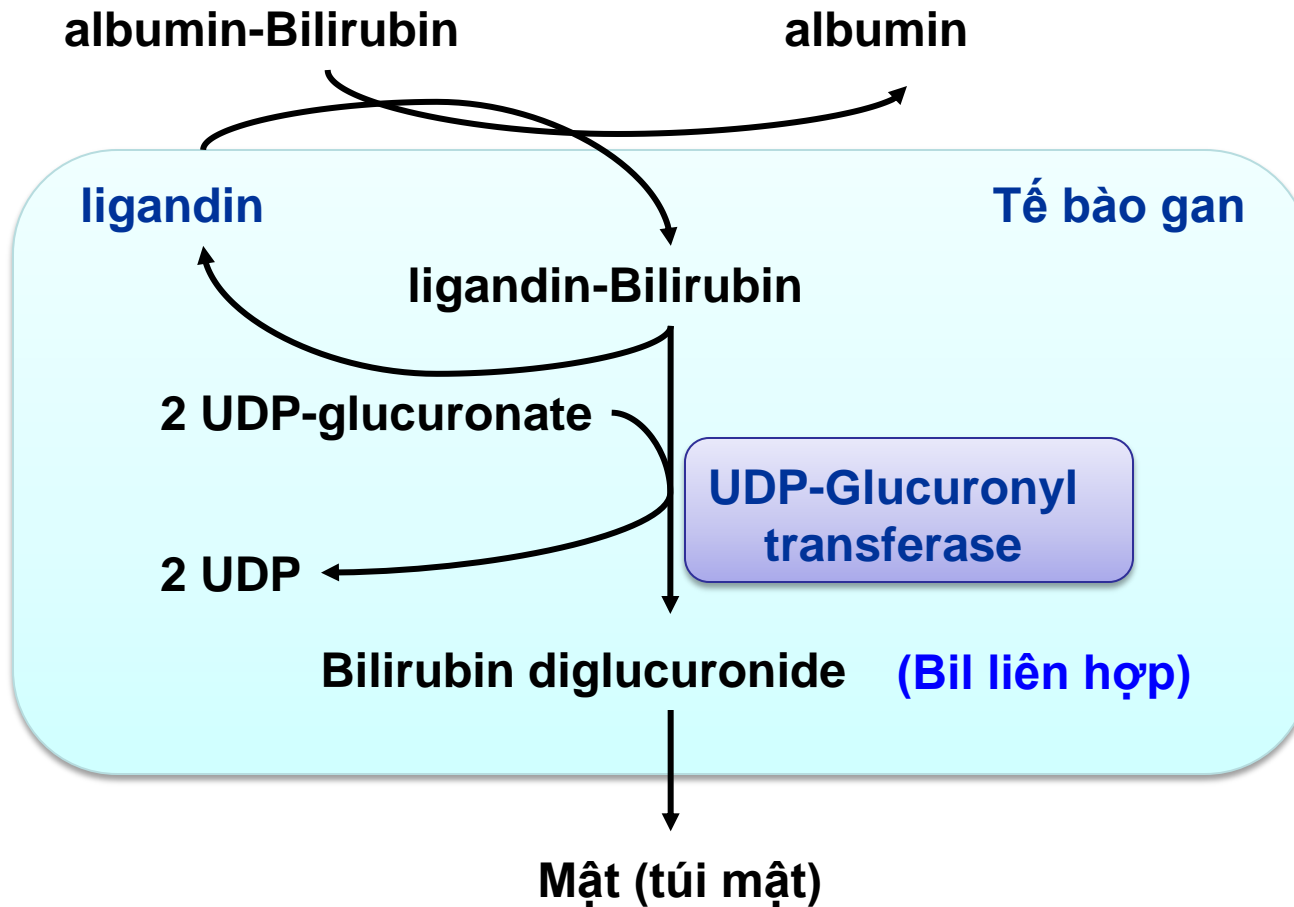
BILIRUBIN TỰ DO

- ❖ Được tạo ra ~ 250 – 300 mg /ngày
- ❖ **Nguồn gốc:**
 - 85% từ phá huỷ hồng cầu già,
 - 15% từ sự tạo nguyên hồng cầu không hiệu quả, chuyển hoá protein chứa heme (myoglobin, cytochrome, peroxidase)
- ❖ **Vận chuyển trong máu bởi albumin.** Đến màng tế bào gan, bilirubin tách khỏi phức hợp với albumin, được vận chuyển tích cực vào trong tế bào.
- ❖ **Dư thừa:** → mô ngoại mạch: vàng da; tổn thương não

Bilirubin Transport



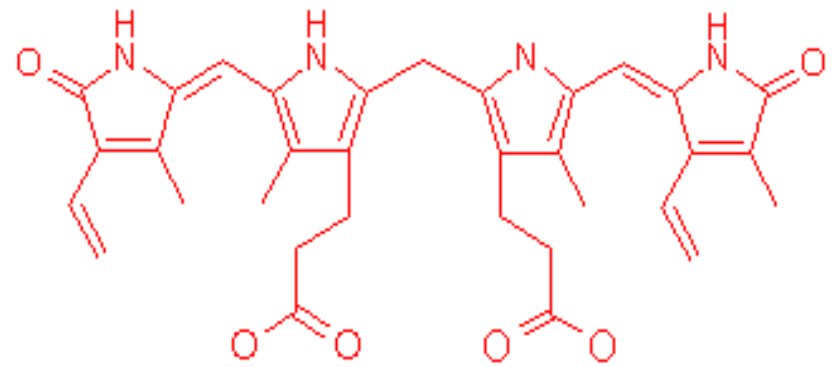
Tạo Bilirubin liên hợp tại gan



BILIRUBIN LIÊN HỢP

- ❖ 85% diglucuronate, 15% monoglucoronate
- ❖ Tan trong nước
- ❖ Không độc
- ❖ Phản ứng diazo nhanh
→ bilirubin trực tiếp

RUỘT ← **MẬT** ←

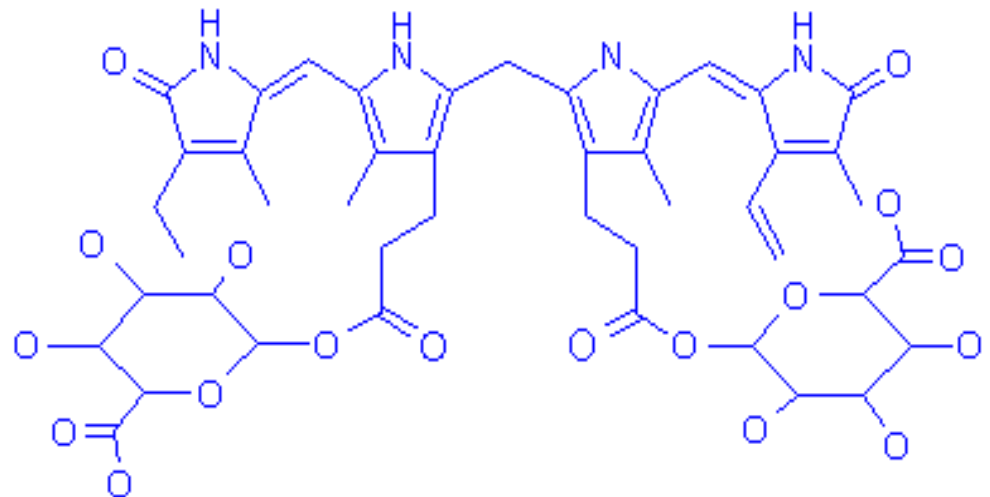


bilirubin

UDP glucuronyl
transferase

2 UDP-glucuronic acid

2 UDP



bilirubindiglucuronide

PHẢN ỨNG DIAZO

(Phản ứng Van Den Bergh)

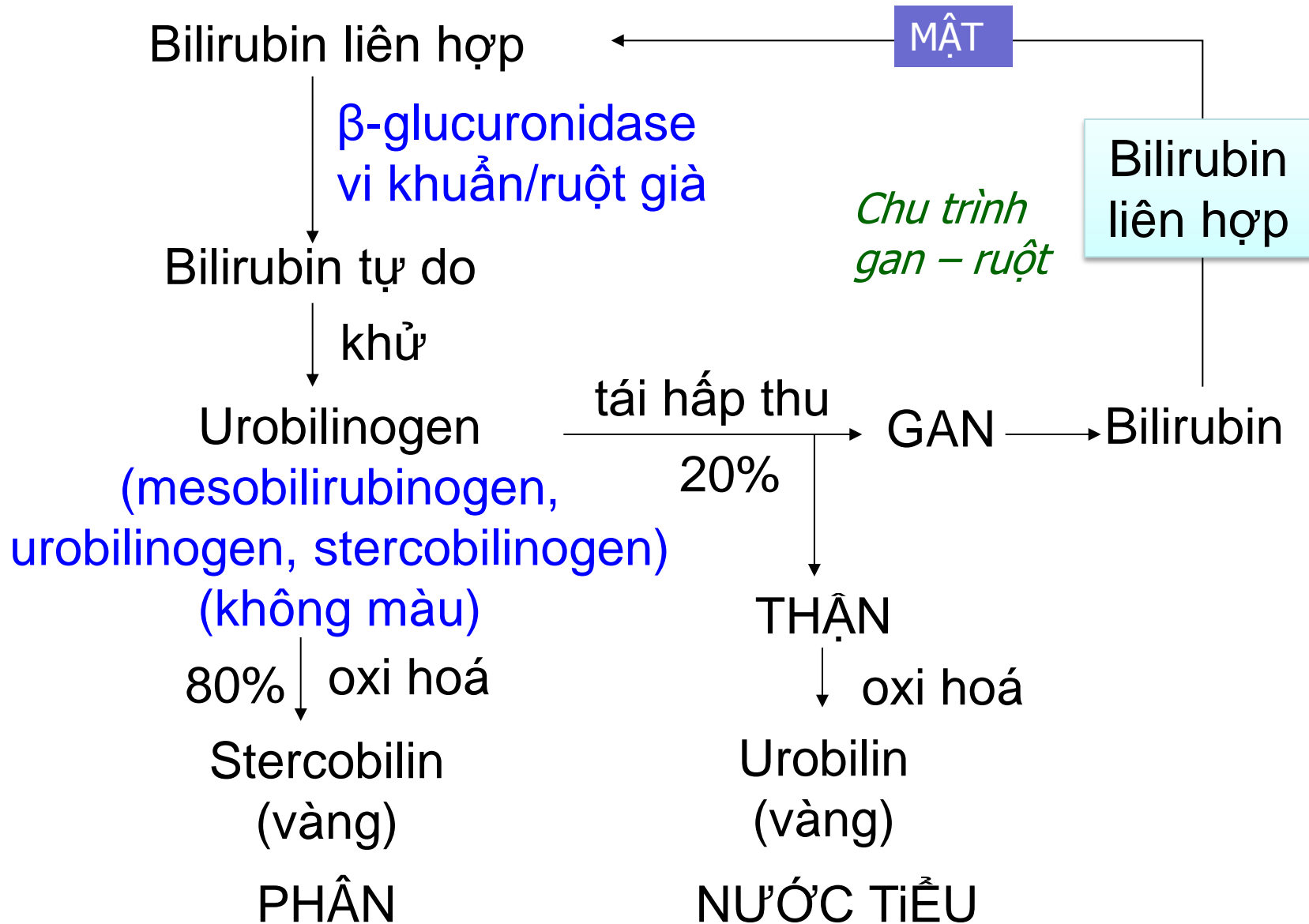
Bilirubin tự do + Alcohol + Diazo sulfanilic acid \longrightarrow Azobilirubin (đỏ tía)

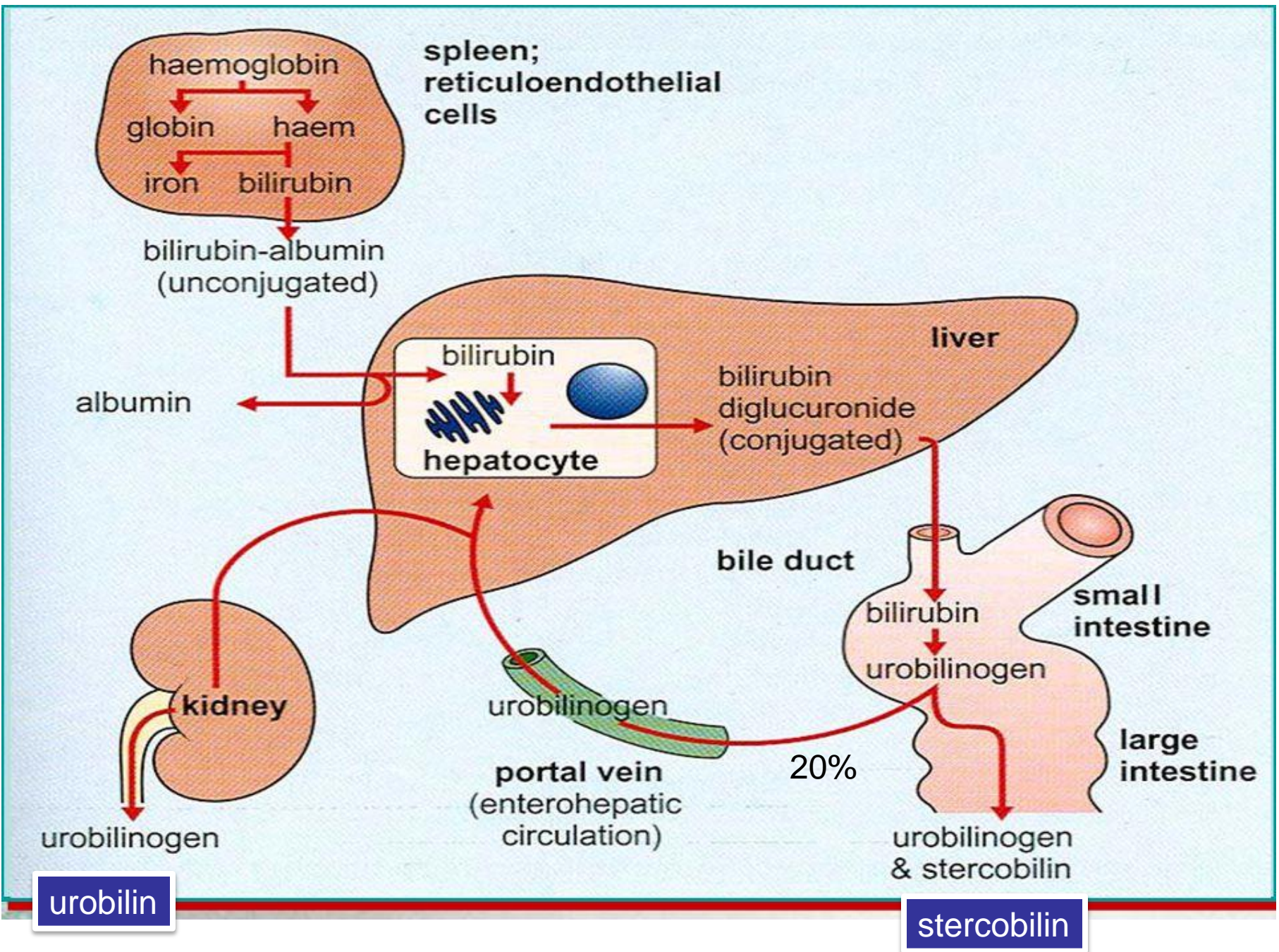
\longrightarrow Tên gọi: Bilirubin gián tiếp

Bilirubin liên hợp + Diazo sulfanilic acid \longrightarrow Azobilirubin (đỏ tía)

\longrightarrow Tên gọi: Bilirubin trực tiếp

BIẾN ĐỔI CỦA BILIRUBIN Ở RUỘT





4. RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ HEMOGLOBIN

Bình thường trong huyết thanh:

- Bilirubin toàn phần (Bil TP) < 10 mg/l
- Bilirubin gián tiếp (Bil GT) hay tự do (Bil TD)
2-8 mg/l (85% bil TP)
- Bilirubin trực tiếp (Bil TT) hay liên hợp (Bil LH)
0-2 mg/l (15% bil TP)
- Bil TP > 20-25 mg/l: vàng da

VÀNG DA TRƯỚC GAN

Nguyên nhân: tán huyết

- Bệnh hemoglobin (HbS, Thalassemia,...)
- Thiếu G6PD
- Bệnh miễn dịch (truyền nhầm nhóm máu, bất đồng nhóm máu Rh...)
- Bệnh mắc phải (sốt rét, sốt xuất huyết, nhiễm trùng, nhiễm độc dung môi hữu cơ)
- Vàng da sinh lý ở trẻ sơ sinh (hệ thống liên hợp, thụ thể màng tế bào gan chưa phát triển bình thường): ngày thứ 2-3 sau sinh



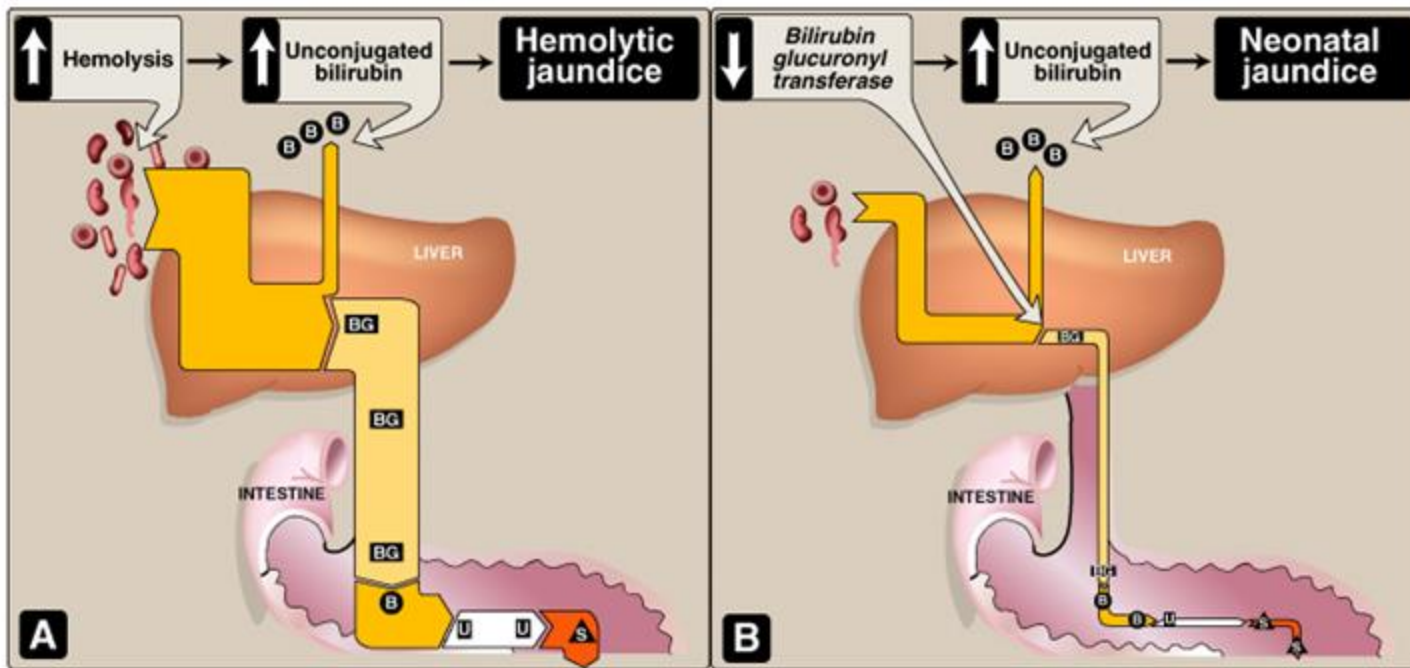


Figure 21.11

Alterations in the metabolism of heme. A. Hemolytic jaundice. B. Neonatal jaundice. [Note: The enterohepatic circulation of urobilinogen is omitted for simplicity.] BG = bilirubin glucuronide; B = bilirubin; U = urobilinogen; S = stercobilin.

Xét nghiệm:

- Máu: Bi TD tăng cao;
- Bi LH tăng nhẹ/bình thường
- Nước tiểu, phân: urobilinogen ↑

VÀNG DA TẠI GAN

Nguyên nhân:

- Bệnh di truyền thiếu hụt enzym liên hợp bilirubin UDP glucoronyl transferase

➤ **Xét nghiệm** Bi TD tăng cao

- Bệnh mắc phải: viêm gan do virus, nhiễm độc gan do hoá chất (chloroform, acetaminophen...), xơ gan, ung thư gan

➤ **Xét nghiệm:**

- Máu: Bi TD và LH đều tăng

- Nước tiểu: urobilinogen tăng (giảm tái tạo bilirubin), sắc tố mật (+) (do tắc mật trong gan)

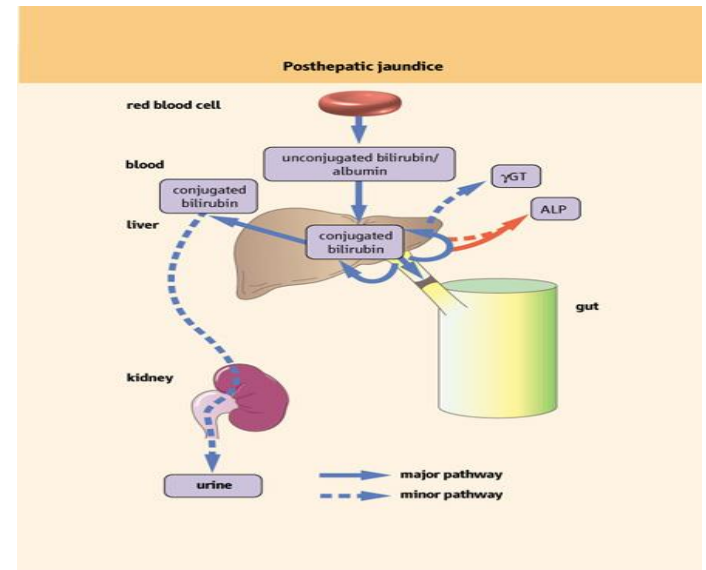
VÀNG DA SAU GAN

Nguyên nhân:

- Tắc đường dẫn mật: sỏi mật, ung thư đầu tụy, hạch to chèn ép đường dẫn mật...

Xét nghiệm:

- Máu: Bi LH tăng là chính
- Nước tiểu: muối mật (+), sắc tố mật (+)
- Phân nhợt màu.



© Fleshandbones.com Baynes: Medical Biochemistry



Tình trạng	Bilirubin huyết thanh	Urobilinogen nước tiểu	Bilirubin nước tiểu	Urobilinogen phân
Bình thường	TT: 0-2 mg/l GT: 2-8 mg/l	0-4 mg/24h	(-)	40-280 mg/24h
Thiếu máu tán huyết	Tăng GT	Tăng	(-)	Tăng
Viêm gan	Tăng TT và GT	Giảm	(+)	Giảm
Vàng da tắc mật	Tăng TT	(-)	(+)	Vết, (-)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Hóa sinh-Đại học Y Dược (2008). Hóa sinh Y học. *Nhà xuất bản Y học*.
2. Murray R.K; et al (2003). Harpers Biochemistry. *McGraw-Hill*
3. Murray R.K; et al (2011). Harpers Illustrated Biochemistry, 28th edition; *Mc Graw-Hill Medical*
4. Nelson, D.L; Cox M.M; (2008). Lehninger Principles of Biochemistry. *New York: W.H Freeman and Company*.