

# **CHUYỂN HÓA LIPID**

**Bộ môn: Hóa Sinh**

**GV: Bùi Thị Hồng Châu**

# Mục tiêu

1. Trình bày được sự thoái hóa và tổng hợp bình thường các chất lipid căn bản trong cơ thể
2. Phân biệt được sự khác nhau giữa các loại lipoprotein về cấu trúc và chức năng
3. Trình bày được đặc điểm chuyển hóa lipid ở gan, mô mỡ

# **SV ĐỌC TÀI LIỆU THAM KHẢO**

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

# NỘI DUNG

1. Tiêu hóa và hấp thu lipid
2. Chuyển hóa acid béo
3. Chuyển hóa triglycerid, phospholipd và các lipid khác
4. Chuyển hóa cholesterol
5. Các dạng lipid vận chuyển (lipid hòa tan)
6. Đặc điểm chuyển hóa lipid ở một số mô

- **Lipid dự trữ**
- **Lipid màng**
- **Lipid vận chuyển**

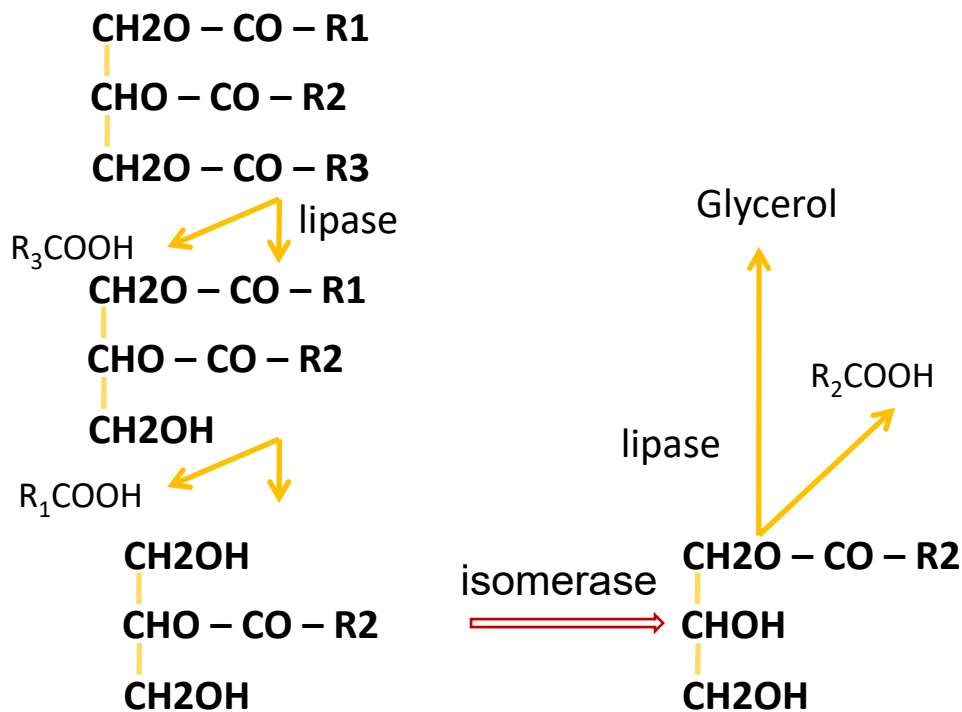
Các dạng lipid liên quan mật thiết trong chuyển hóa

Các thành phần có thể trao đổi với nhau nhờ sự vận chuyển của các lipid hòa tan

# **TIÊU HÓA VÀ HẤP THU LIPID**

# TIÊU HÓA LIPID

## 1. Thủy phân triglycerid



## ĐẶC ĐIỂM:

- Lipase chỉ tác dụng đặc hiệu trên liên kết ester ở C1, C3 của triglycerid
- C2 chuyển thành C1 trước khi bị thủy phân (nhờ isomerase)
- Thủy phân TG ở hành tá tràng không hoàn toàn tạo thành hỗn hợp các sản phẩm trung gian: TG, DG, MG, acid béo, glycerol

## 2. Thủy phân phospholipid - sterid

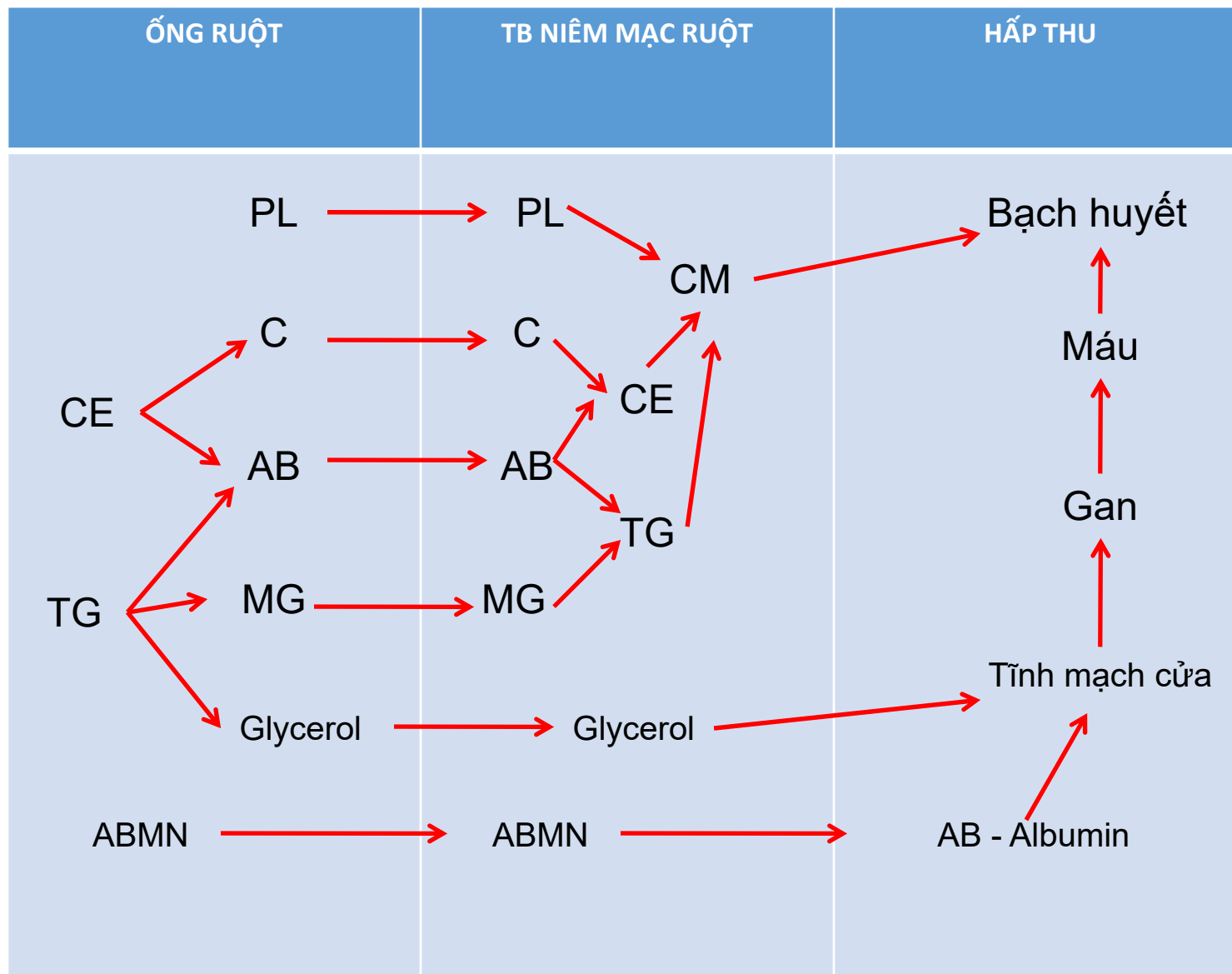
- **Phosphodiesterase**: cắt liên kết ester giữa acid phosphoric và cholin hoặc acid phosphoric với glycerol → diglycerid, phosphocholin, acid phosphoric, cholin
- **Phosphomonoesterase** (phosphatase) tiếp tục thủy phân các sản phẩm trên
- **Cholesterol esterase** thủy phân sterid thành acid béo và cholesterol



# HẤP THU LIPID

## ◎ Qua màng ruột

- Glycerol, acid béo (<10C): tĩnh mạch cửa → gan. Acid béo gắn albumin để lưu thông trong máu
- Acid béo chuỗi dài, MG, DG: tổng hợp lại thành TG tại màng ruột.
- Các lipid mới tổng hợp tại màng ruột như TG, CE được bao bọc bởi những thành phần ưa nước (PL, Cholesterol, apoprotein) → chylomycron → mạch bạch huyết → gan



# CHUYỂN HÓA ACID BÉO

## 1. THOÁI HÓA ACID BÉO

- a. Thoái hóa acid béo bão hòa có số carbon chẵn
- b. Thoái hóa acid béo bão hòa có số carbon lẻ
- c. Thoái hóa acid béo không bão hòa
- d. Các thể ceton

## 2. TỔNG HỢP ACID BÉO

- a. Các chất tham gia vào quá trình sinh tổng hợp
- b. Quá trình tổng hợp acid béo no
- c. Quá trình tổng hợp acid béo không bão hòa
- d. Điều hòa sinh tổng hợp acid béo

# THOÁI HÓA ACID BÉO

# Thoái hóa AB bão hòa có số carbon chẵn

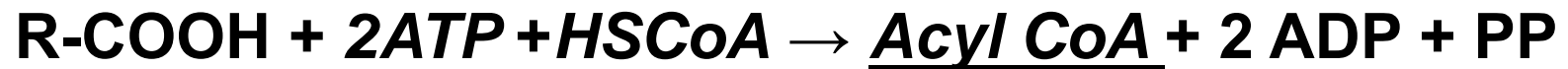
- Các AB phải được kích hoạt để trở thành dạng hoạt động **acyl CoA**
- Quá trình hoạt hóa (gắn CoA) ở bào tương
- Ở người và động vật: các acyl CoA phải đi vào bào tương ty thể (nhờ carnitin) để được oxy hóa.

# Hoạt hóa acid béo

Acid béo được ester hóa với HSCoA ngoài ty thể nhờ năng lượng ATP tạo ra acyl CoA

Phản ứng tổng quát:

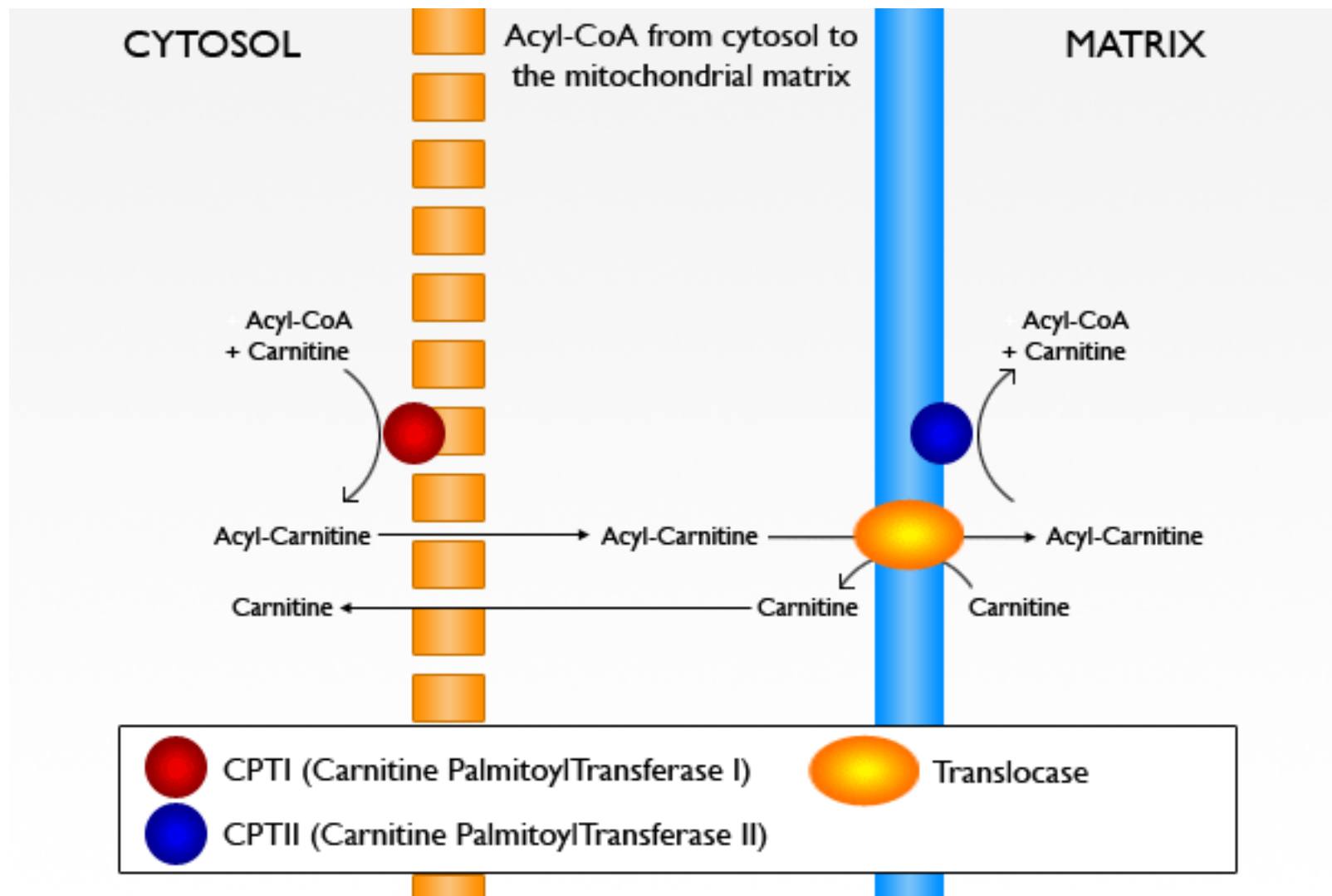
Acyl CoA synthetase



## ◎ Vận chuyển acid béo vào trong ty thể

- Acid béo mạch ngắn (ABMN) có 4 – 10 carbon qua màng ty thể dễ dàng
- Acid béo mạch dài (ABMD) có 12 carbon trở lên được vận chuyển nhờ hệ thống carnitin và enzym carnitin acyl transferase (CAT)

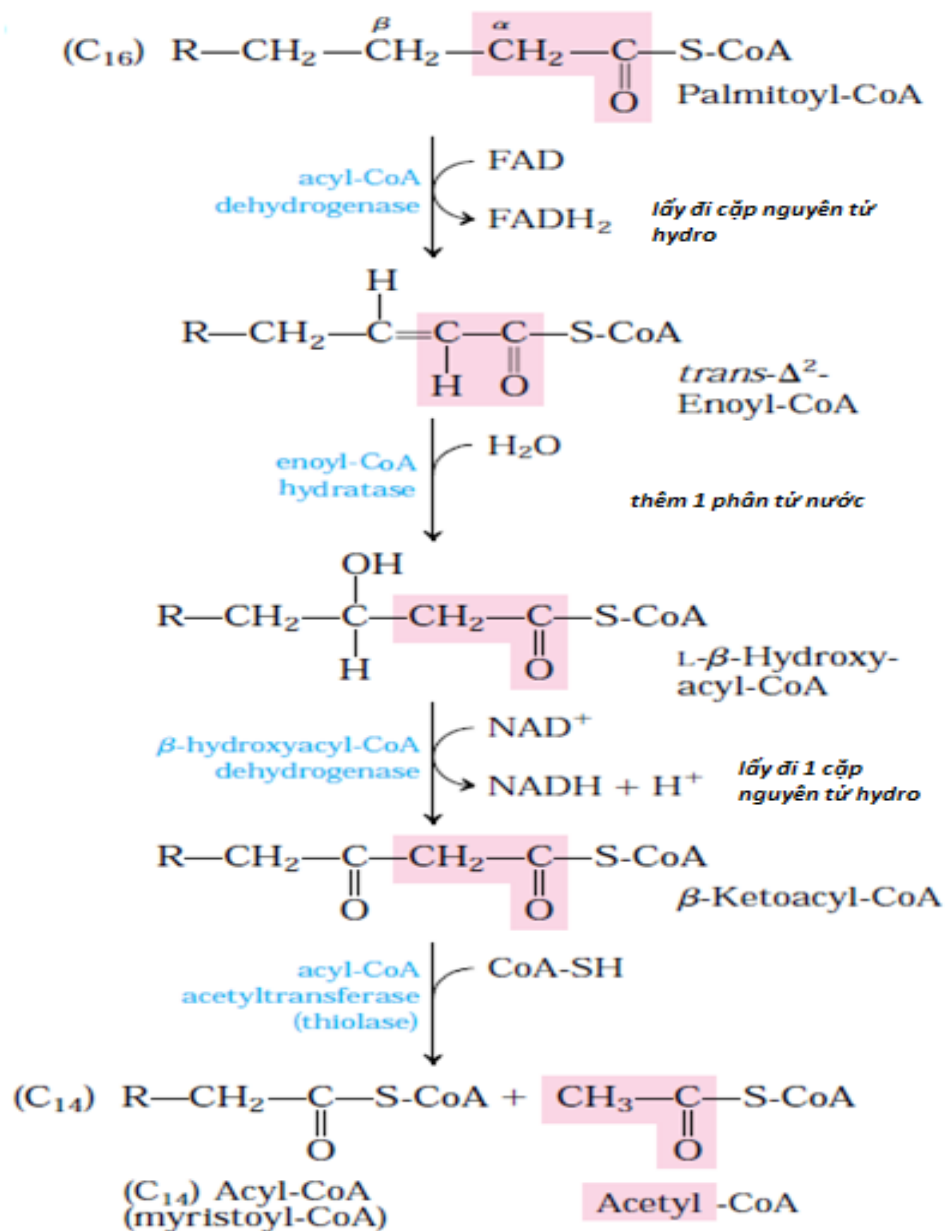
# SỰ VẬN CHUYỂN AB QUA MÀNG TY THỂ



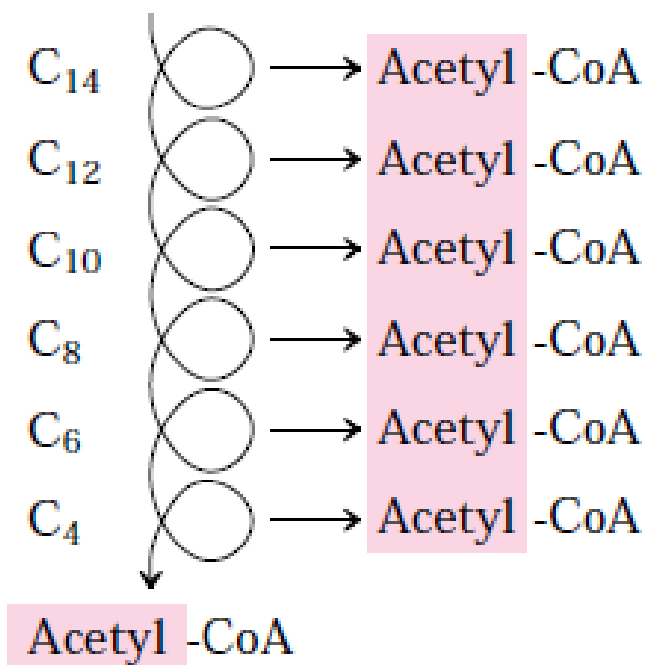


## Quá trình $\beta$ oxy hóa

- Luôn xảy ra ở carbon  $\beta$  kể từ đầu có nhóm carboxyl
- Một lần  $\beta$  oxy hóa sẽ cắt 1 mẫu 2 carbon dưới dạng acetyl CoA.
- Acyl CoA trải qua 4 phản ứng hóa học lặp lại nhiều lần đến khi acyl CoA cắt hoàn toàn thành acetyl CoA.



- Acid palmitic có 16C, được hoạt hóa thành palmitoyl CoA.
- Trải qua 7 vòng β oxy hóa, giải phóng 8 phân tử acetyl CoA
- Số phân tử ATP được tạo thành



# Quá trình $\beta$ oxy hóa

Số phân tử ATP được tạo thành khi oxy hóa hoàn toàn 1 phân tử acid béo có số carbon chẵn:

$$\text{Số ATP} = [4(n-1) + 10n] - 2 = 14n - 6$$

- n: số pt acetyl CoA oxy hóa đến cùng trong chu trình acid citric cho 10n pt ATP
- (n-1) vòng  $\beta$  oxy hóa cho 4(n-1) ATP
- Trừ 2 pt ATP cho quá trình hoạt hóa acid béo,

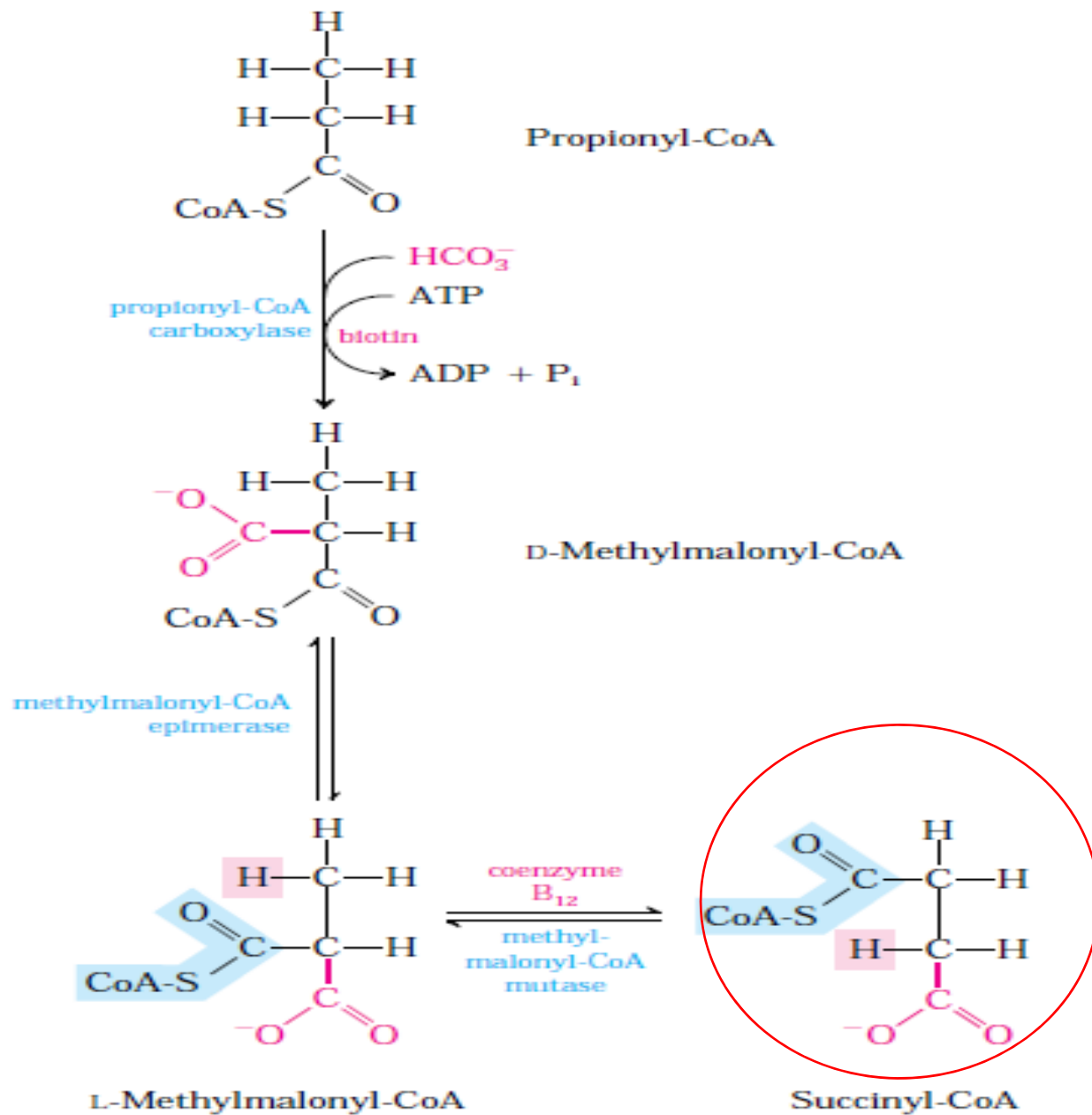
# Thoái hóa AB bão hòa có số carbon lẻ

- Trải qua quá trình  $\beta$  oxy hóa
- Vòng oxy hóa cuối cùng tạo acetyl CoA và propionyl

CoA

- Propionyl CoA biến đổi nhiều lần thành succinyl CoA

→ chu trình acid citric



Chu  
trình  
acid  
citric

# Thoái hóa AB KHÔNG bão hòa

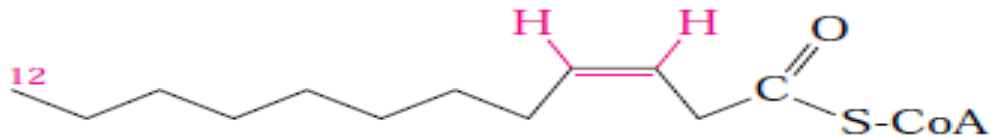
- ☉ Trải qua quá trình  $\beta$  oxy hóa
- ☉ AB không bão hòa phải thành dạng trans, dạng L
- ☉ Các liên kết đôi ở những vị trí khác nhau lần lượt chuyển sang vị trí  $\Delta^2$
- ☉ Số ATP tạo thành thấp hơn so với oxy hóa AB bão hòa cùng số carbon



Oleoyl-CoA

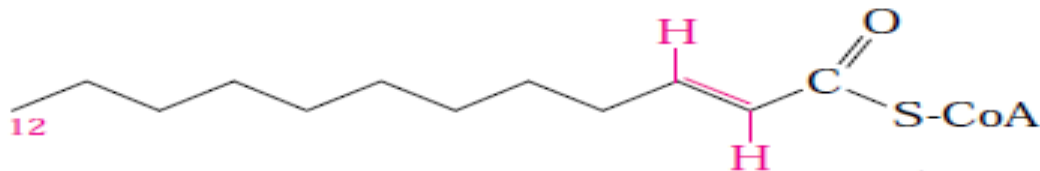
$\beta$  oxidation  
(three cycles)

3 Acetyl-CoA



*cis*- $\Delta^3$ -  
Dodecenoyl-CoA

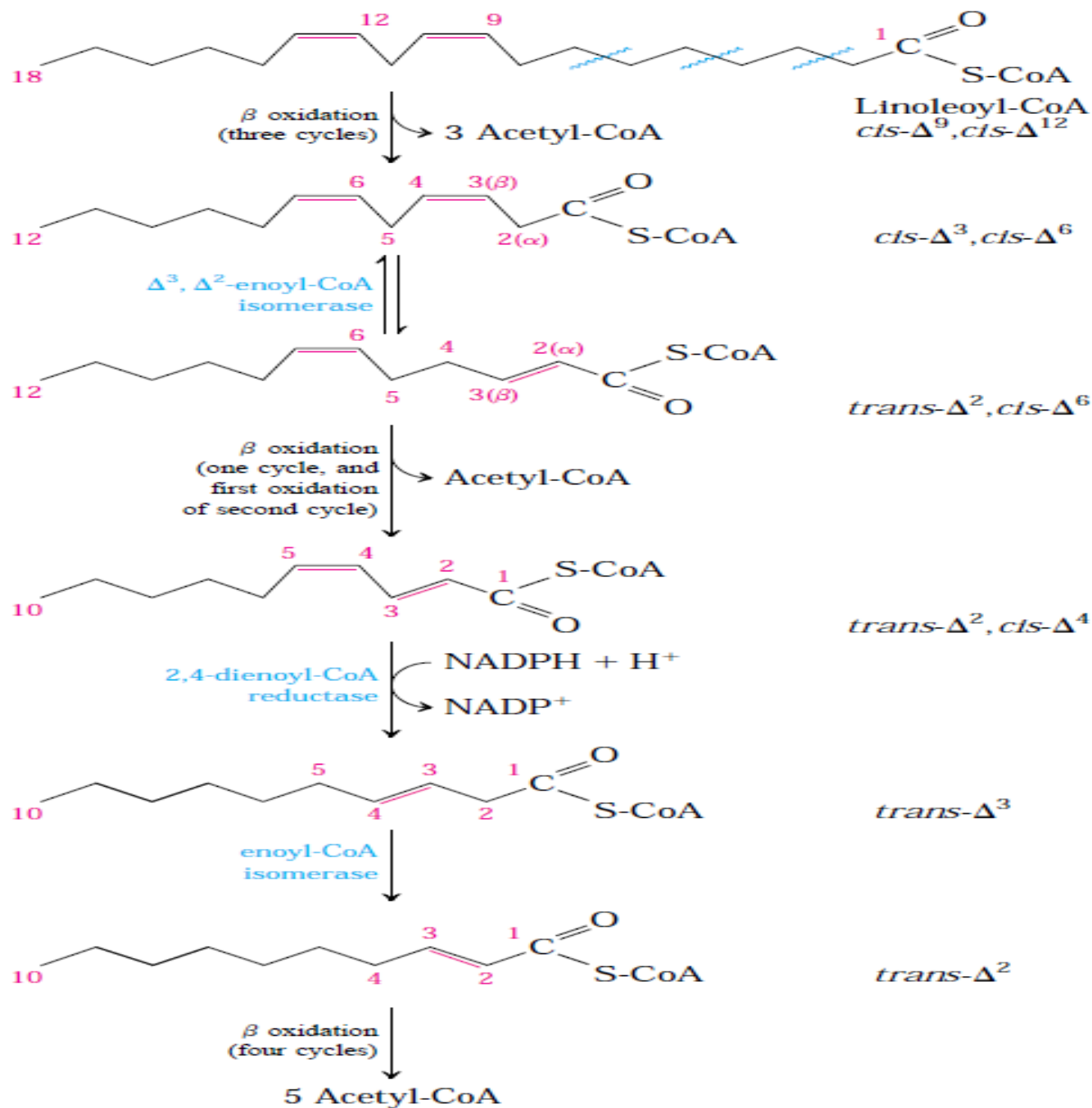
$\Delta^3, \Delta^2$ -enoyl-CoA isomerase



*trans*- $\Delta^2$ -  
Dodecenoyl-CoA

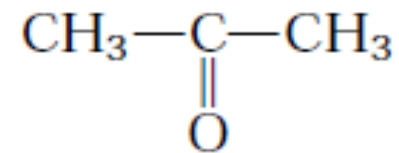
$\beta$  oxidation  
(five cycles)

6 Acetyl-CoA

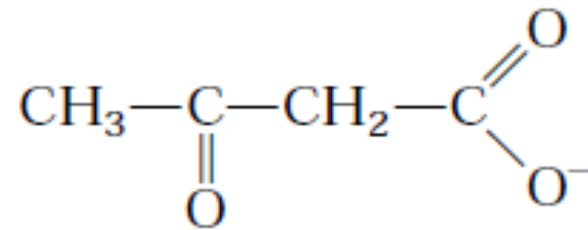




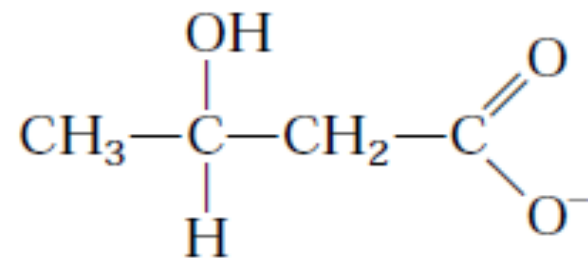
# CÁC THỂ CETON



Acetone

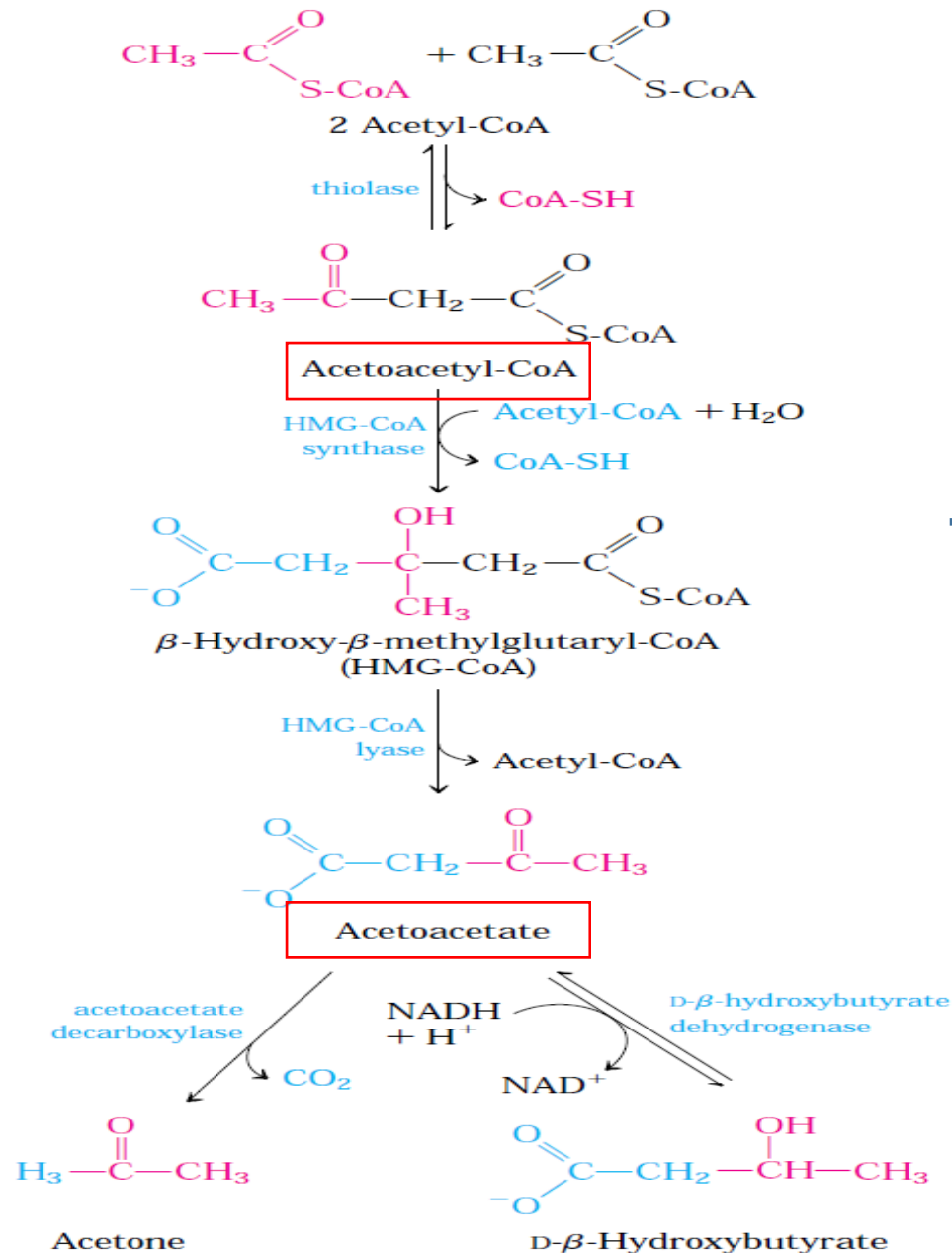


Acetoacetate



D-β-Hydroxybutyrate

## Sự hình thành các thể ceton từ acetyl CoA



- Các thể ceton được tổng hợp từ ty thể / tế bào gan

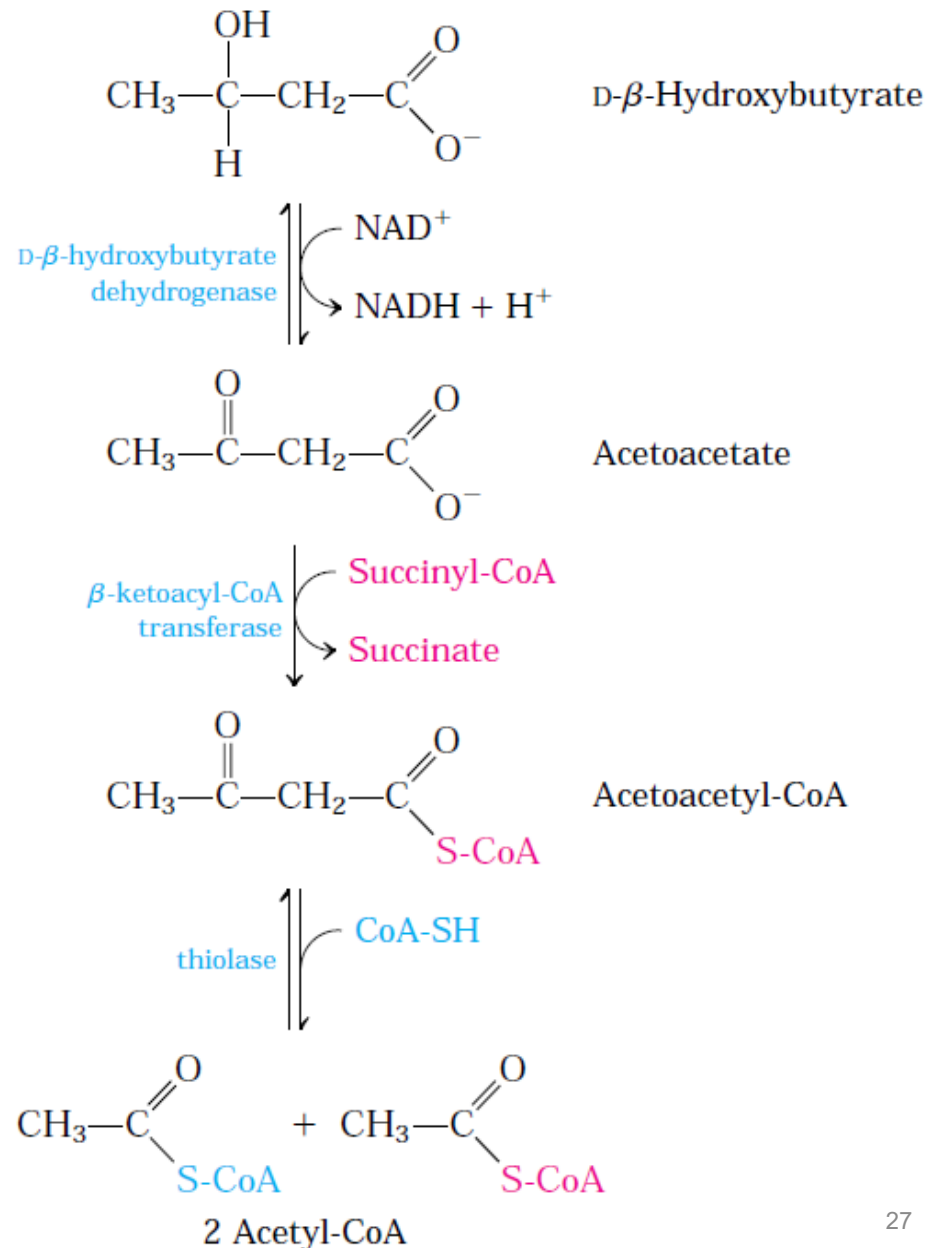
- Được chuyển vào máu, tới các mô, tái tạo thành acetyl CoA

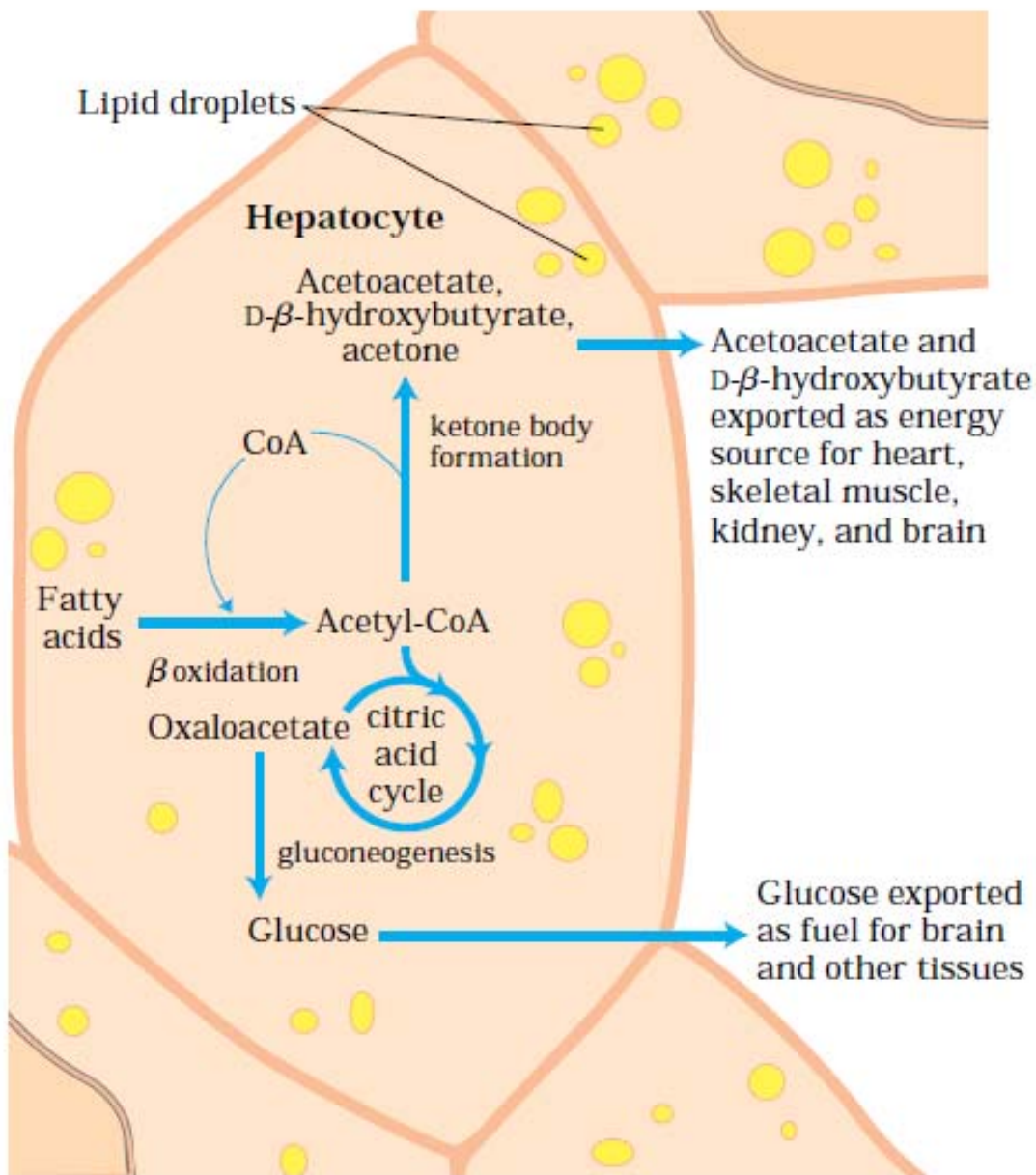
→ chu trình acid citric

- Đói kéo dài (giảm cung cấp glucose), não dùng  $\beta$ -OH butyric làm chất đốt chính.

## Quá trình tạo acetyl CoA từ D-β hydroxybutyric ở các mô ngoại vi

- Các thể ceton có tính acid cao
- Khi nồng độ ceton trong máu cao (vượt khả năng đệm của máu) → hôn mê tăng acid máu (ketoacidosis)
- Vượt quá 70 mg/dl → ceton niệu (+)
- Vượt quá 100 mg/dl → hơi thở mùi ceton





Đái tháo đường nặng:

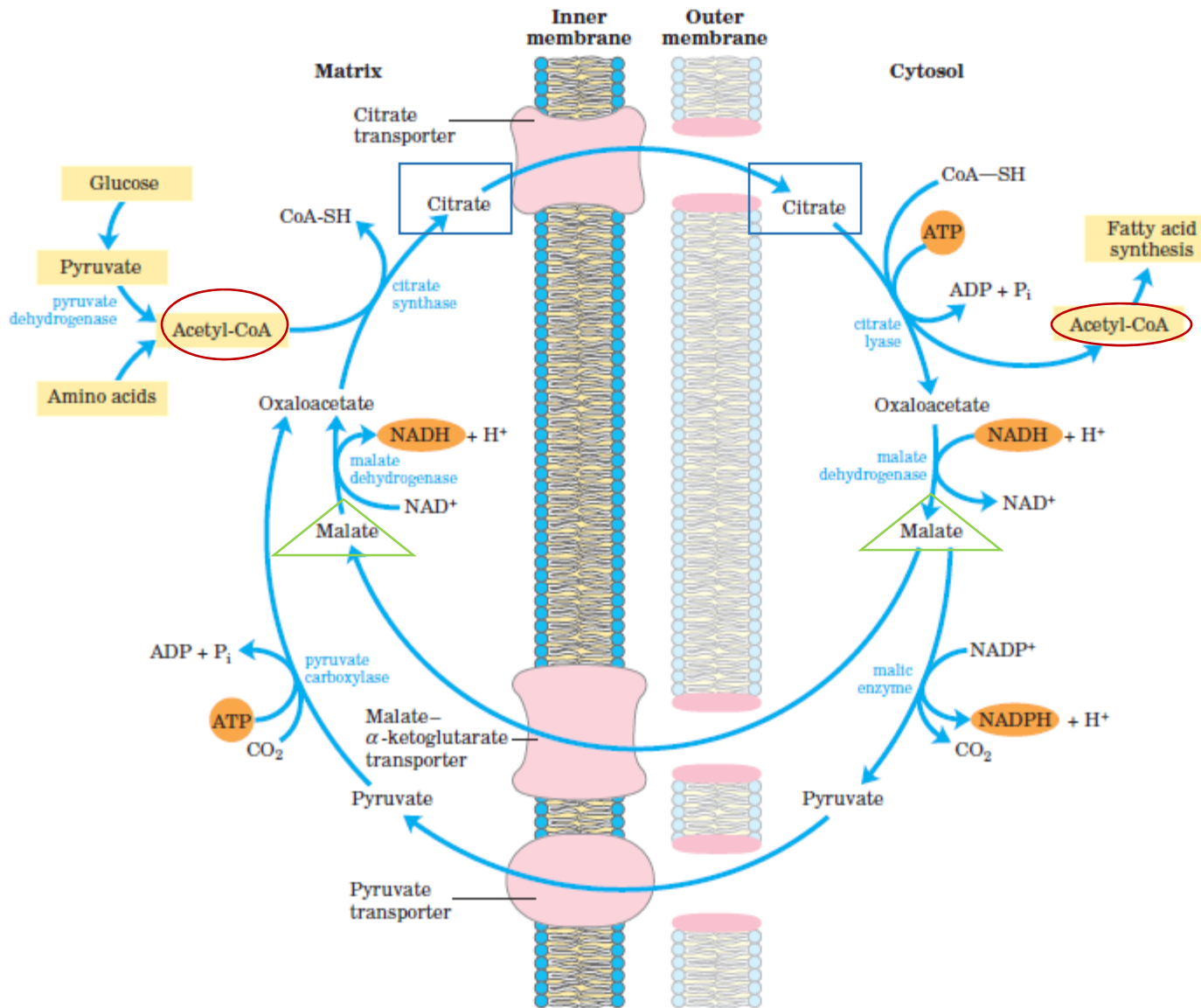
- Glucose không vào tế bào được
- Tăng huyết động acid béo về gan (do thiếu insulin)
- Giảm tổng hợp triglycerid từ acid béo
- Tăng tạo thể ceton từ quá trình  $\beta$  oxy hóa ở gan
- Các mô ngoài gan tăng hoạt động nhưng sử dụng không hết

# TỔNG HỢP ACID BÉO

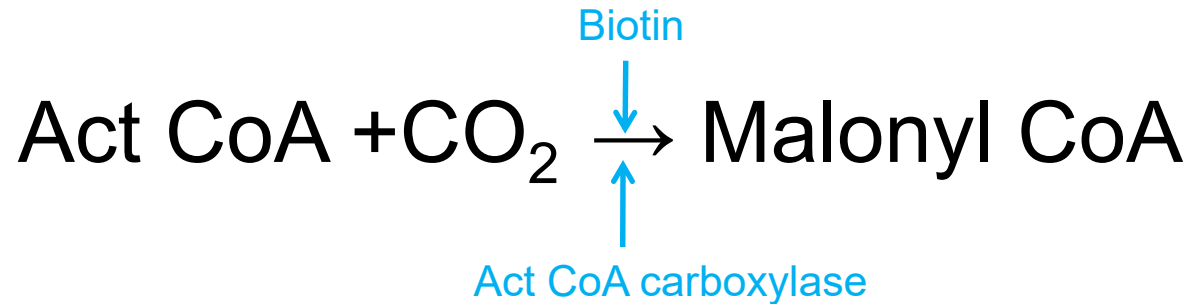
# CÁC CHẤT THAM GIA VÀO QUÁ TRÌNH SINH TỔNG HỢP

- Acetyl CoA và hệ thống vận chuyển Act CoA từ ty thể ra bào tương
- Malonyl CoA
- Phức hợp multi-enzym acid béo synthetase
- NAPH, $H^+$  (từ con đường HMP, khử carboxyl oxy hóa ở bào tương, khử carboxyl oxy hóa isocitrat ngoài ty thể)

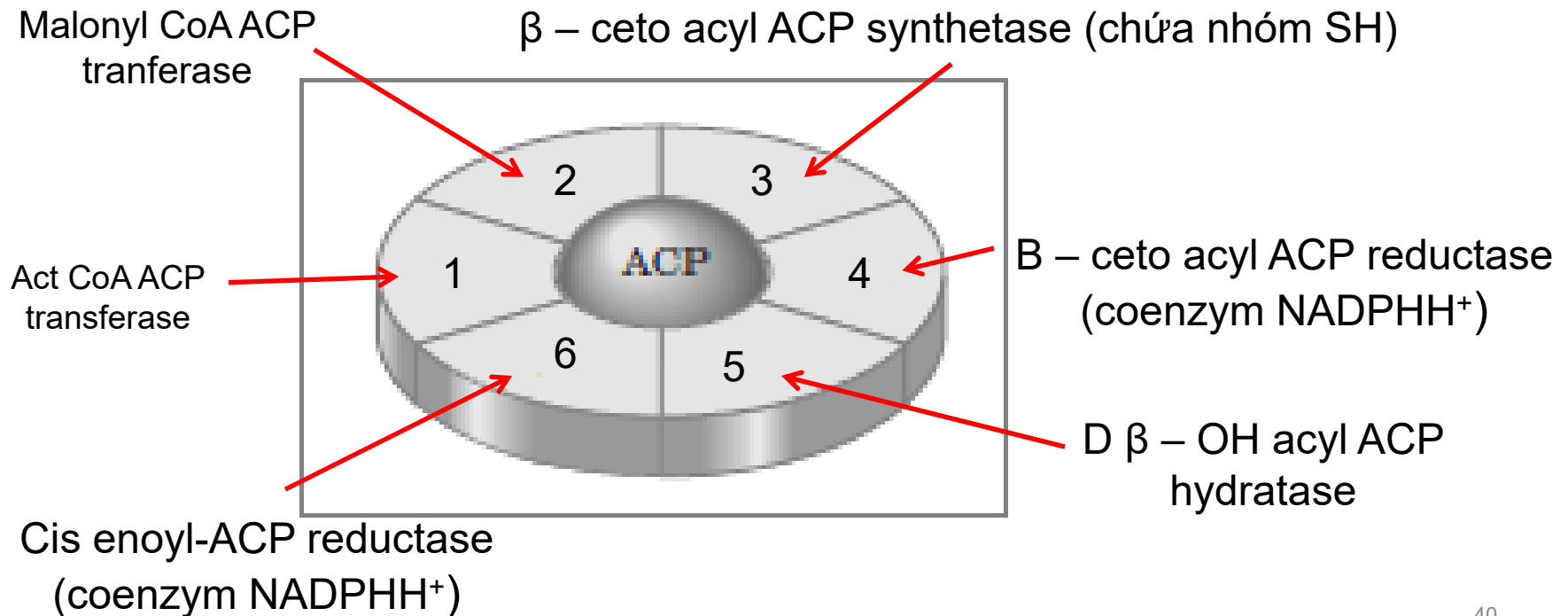
## (1) Sơ đồ vận chuyển acetyl CoA từ ty thể ra bào tương



**(2) Malonyl CoA được tạo thành từ phản ứng sau:**

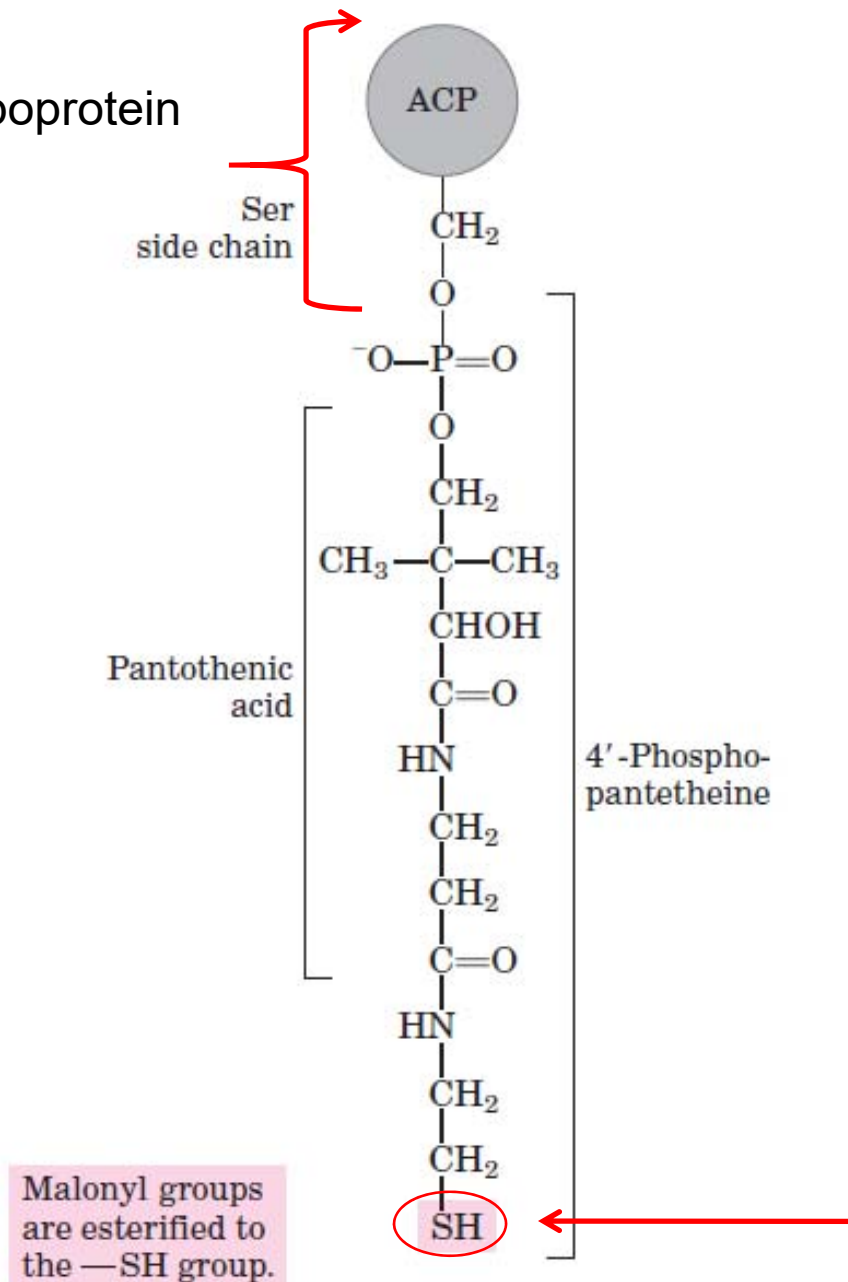


**(3) Phức hợp multienzym acid béo synthetase**





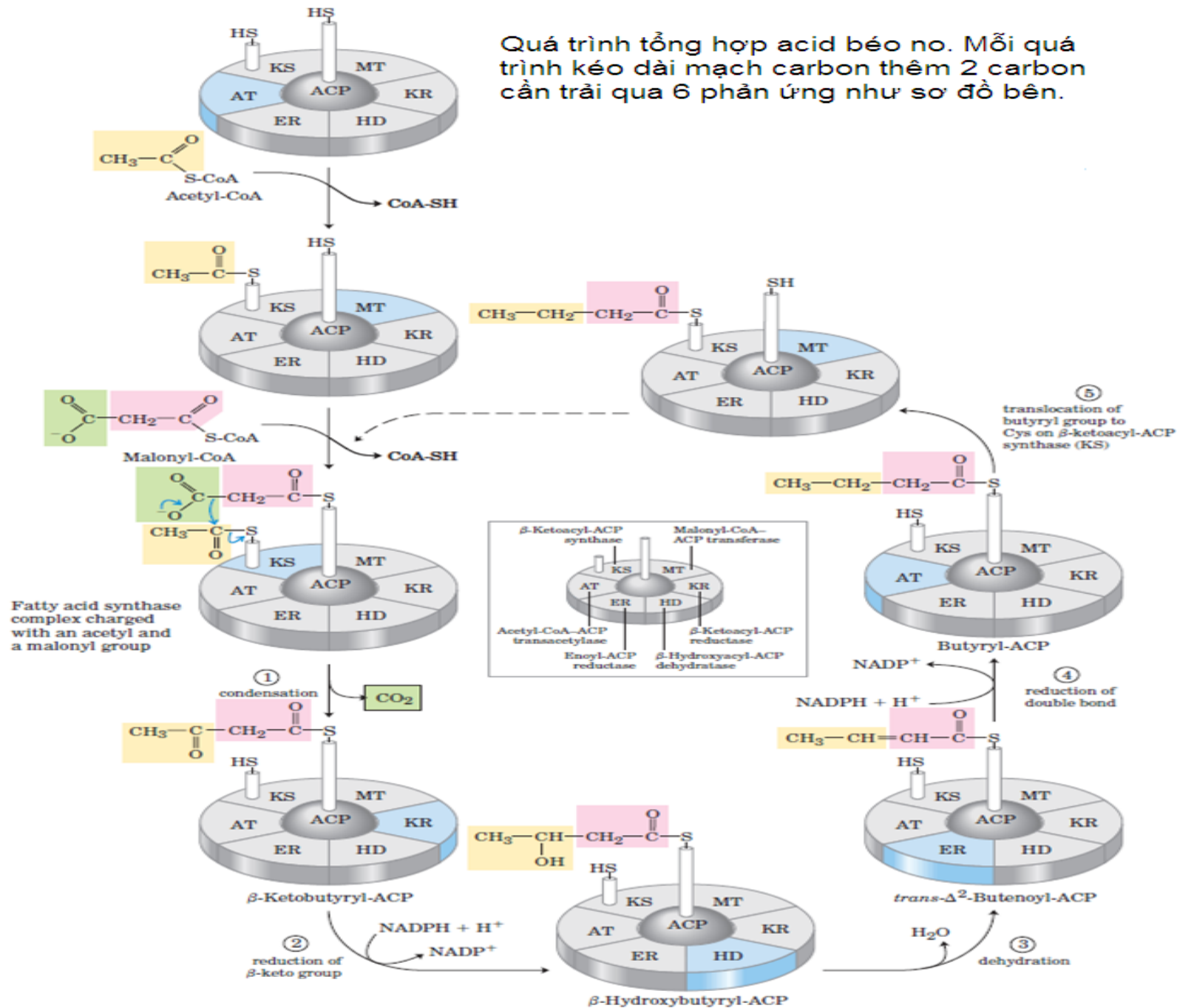
Apoprotein



ACP protein vận chuyển acyl có chứa nhóm ngoại (chứa acid pantothenic có nhóm SH trung tâm) và thành phần apoprotein là 1 chuỗi polypeptid gồm 77 acid amin

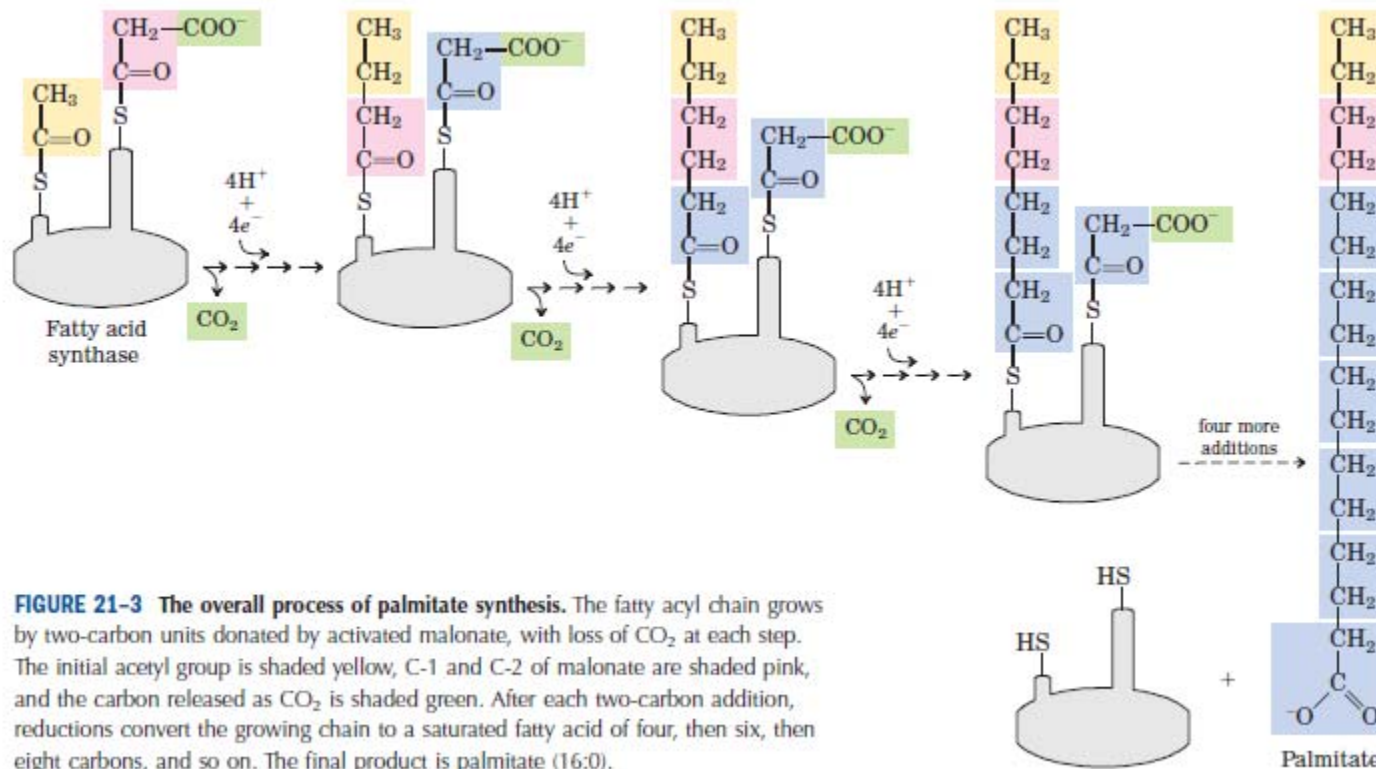
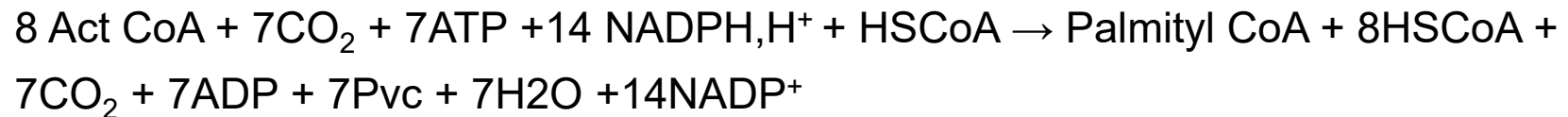
Vị trí gắn với gốc acyl nhờ liên kết thioester

Quá trình tổng hợp acid béo no. Mỗi quá trình kéo dài mạch carbon thêm 2 carbon cần trải qua 6 phản ứng như sơ đồ bên.



## ◎ Acid palmitic:

- Sản phẩm bình thường của quá trình tổng hợp acid béo ở động vật
- Tiền chất của những acid béo mạch dài khác được kéo dài trong ty thể
- PT tổng hợp acid palmitic từ Act CoA như sau:



## ◎ Sinh tổng hợp acid béo không bão hòa

- Xảy ra ở lưới nội bào tế bào gan, mô mỡ
- Tiền chất: acid palmitic và acid stearic
- $\text{Palmityl CoA} + \text{NADPH, H}^+ + \text{O}_2 \rightarrow \text{Palmitooleyl CoA} + \text{NADP}^+ + \text{H}_2\text{O}$
- $\text{Stearyl CoA} + \text{NADPH, H}^+ + \text{O}_2 \rightarrow \text{Oleyl CoA} + \text{NADP}^+ + \text{H}_2\text{O}$

## ○ Qui luật tạo liên kết đôi

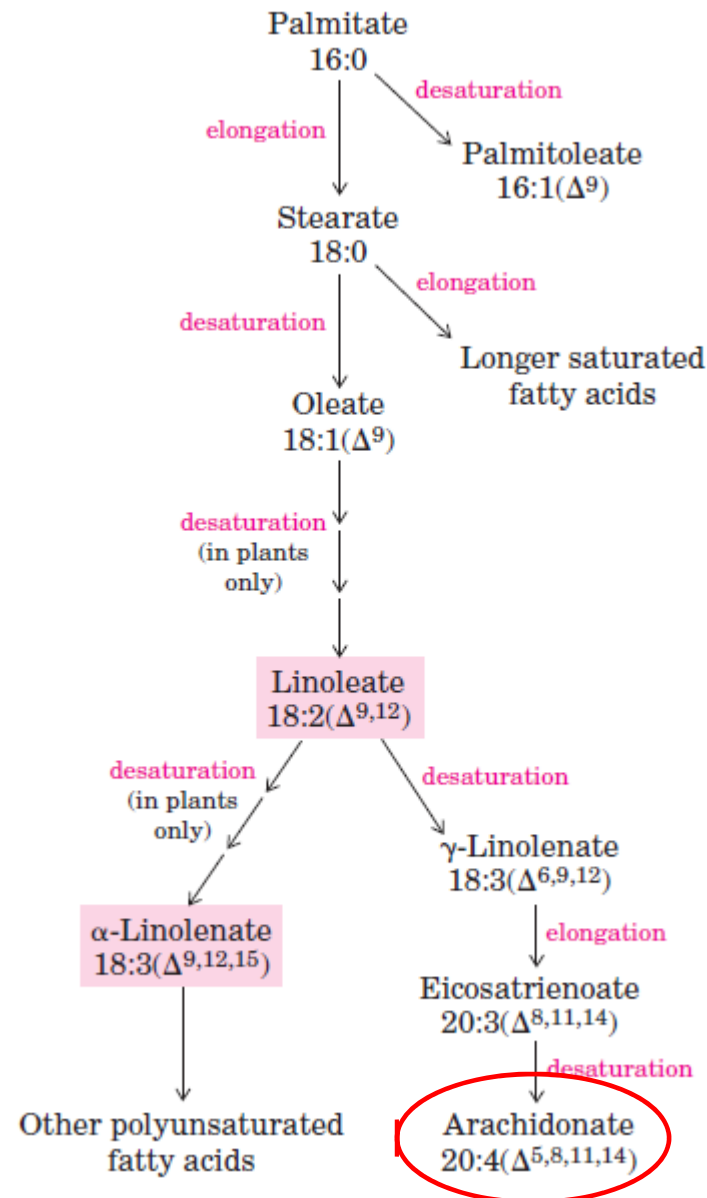
- Liên kết đôi đầu tiên ở carbon thứ 9
- Liên kết đôi kế tiếp tạo giữa liên kết đôi trước và nhóm COOH (từ  $\Delta^9$  có thể tạo ra  $\Delta^6$  chứ không tạo  $\Delta^{12}$ )

◎ **Các acid béo không bão hòa nhiều liên kết đôi trong cơ thể động vật đều có nguồn gốc từ 4 tiền chất:**

- Palmitoleic  $C_{16}\Delta^9 \rightarrow$  tạo nhóm  $C_{\omega-7}$
- Oleic  $C_{18}\Delta^9 \rightarrow$  tạo nhóm  $C_{\omega-9}$
- Linoleic  $C_{18}\Delta^{9-12} \rightarrow$  tạo nhóm  $C_{\omega-6}$
- Linolenic  $C_{18}\Delta^{9-12-15} \rightarrow$  tạo nhóm  $C_{\omega-3}$

◎ **Acid linoleic và acid linolenic là acid béo cần thiết (vitamin F)**

- Prostaglandin có những tính chất tương tự nội tiết tố.
- Các prostaglandin có nguồn gốc từ acid béo không no nhiều liên kết đôi được tổng hợp theo sơ đồ sau:



# ĐIỀU HÒA SINH TỔNG HỢP ACID BÉO

- Nhịp độ thành lập triglycerid, phosphoglycerid
- Mô nào có hệ thống HMP hoạt động mạnh cũng là nơi có sinh tổng hợp AB  
vì NADPH, H<sup>+</sup> được cung cấp nhiều
- Tình trạng dinh dưỡng ảnh hưởng đến quá trình sinh tổng hợp AB
- Ảnh hưởng của hormon: thiếu insulin (ĐTĐ) làm giảm lượng glucose vào tế bào, giảm STH acid béo nhưng lượng AB tự do trong máu tăng (do tăng thoái hóa TG)

# **CHUYỂN HÓA TRIGLYCERID, PHOSPHOLIPID VÀ CÁC LIPID KHÁC**



# **CHUYỂN HÓA TRIGLYCERID, PHOSPHOLIPID VÀ CÁC LIPID KHÁC**

## 1. Thoái hóa triglycerid và phospholipid

- Thoái hóa triglycerid
- Thoái hóa phospholipid

## 2. Tổng hợp triglycerid và phospholipid

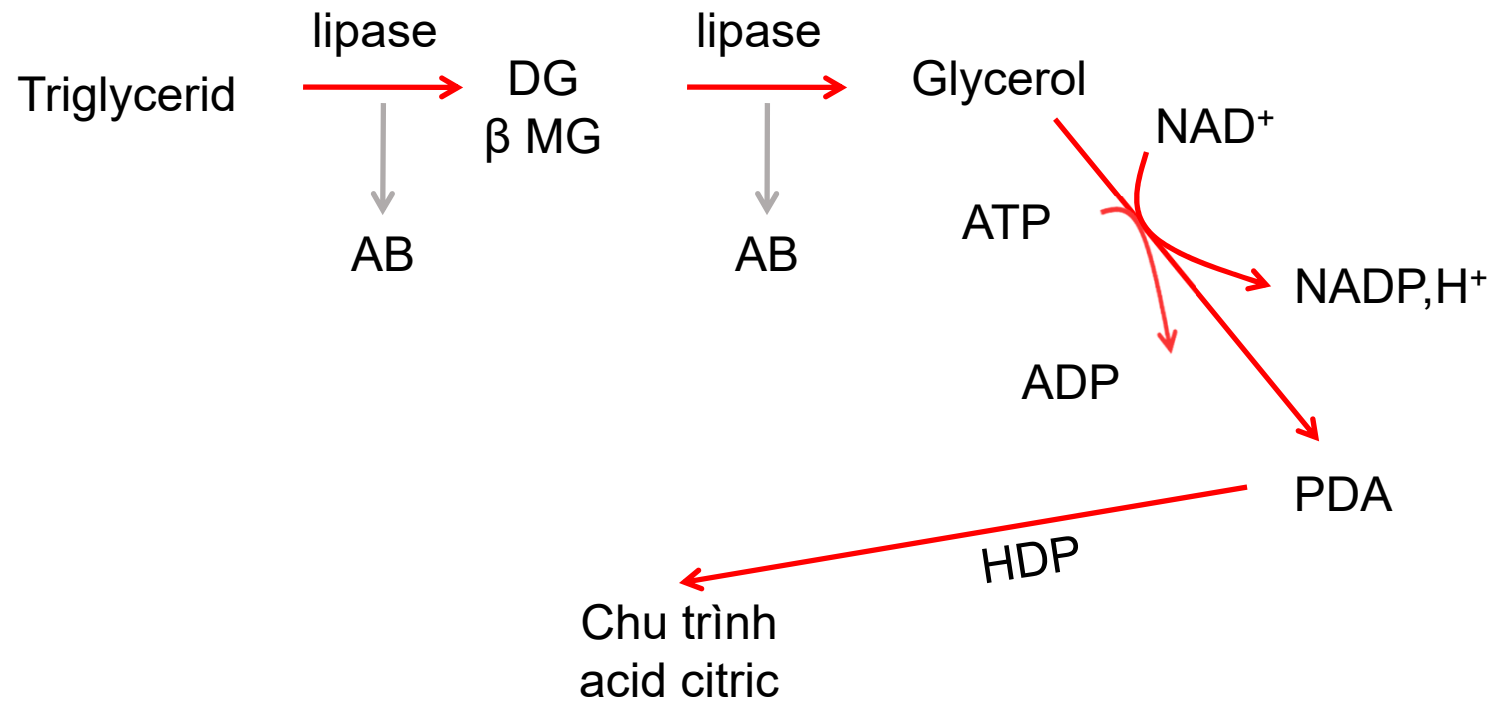
- Hoạt hóa các chất tham gia sinh tổng hợp triglycerid, phospholipid
- Quá trình tổng hợp triglycerid và phospholipid

## 3. Tổng hợp sphingolipid

- Tổng hợp ceramid
- Sơ đồ tổng hợp sphingolipid từ ceramid
- Thoái hóa sphingolipid

# **THOÁI HÓA TRIGLYCERID VÀ PHOSPHOLIPID**

# THOÁI HÓA TRIGLYCERID

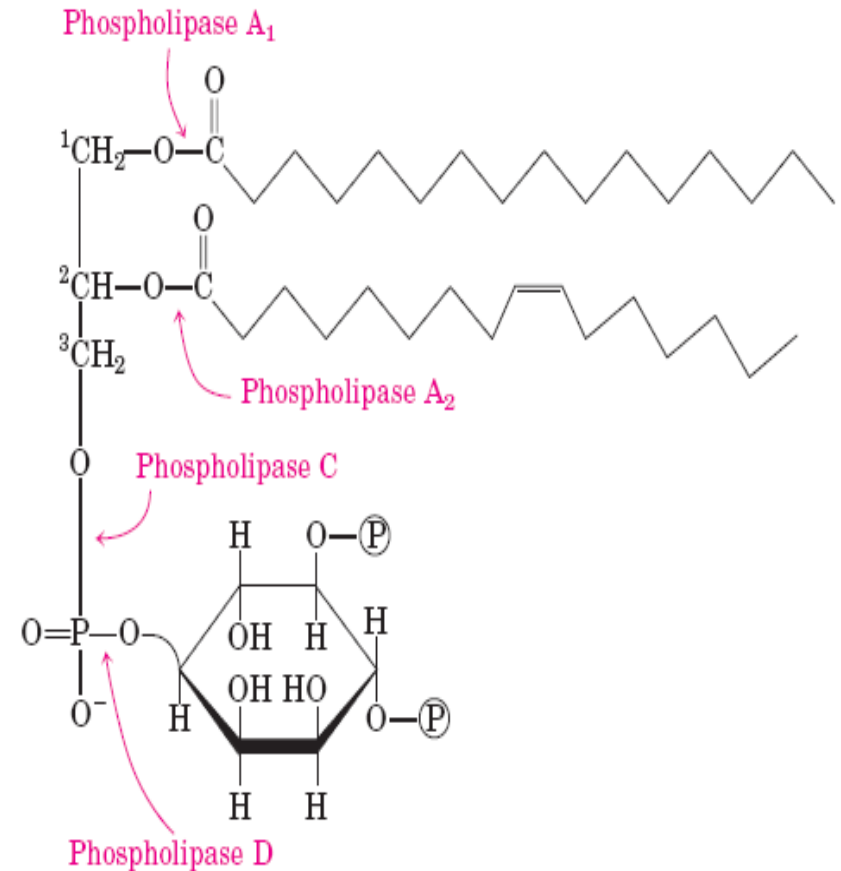


# THOÁI HÓA TRIGLYCERID

- AB được tách từ triglycerid, tùy theo nhu cầu mà tái tổng hợp trở lại triglycerid hoặc vào máu
- Glycerol vào máu chuyển đến các mô khác như gan, thận để được phosphoryl hóa nhờ enzym glycerolkinase chuyển thành glycerol P.
- Chất này chuyển thành PGA tham gia tổng hợp glucose hoặc oxy hóa thành Ac CoA vào chu trình acid citric

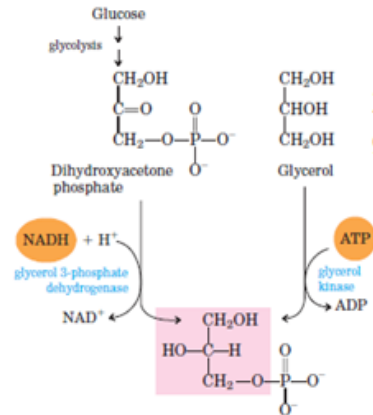
# Thoái hóa phospholipid

- ☉ Dưới tác dụng của phospholipase A, B, C, D, các phospholipid bị thủy phân hoàn toàn, giải phóng các thành phần cấu tạo: *AB, glycerol, acid phosphoric, base N*

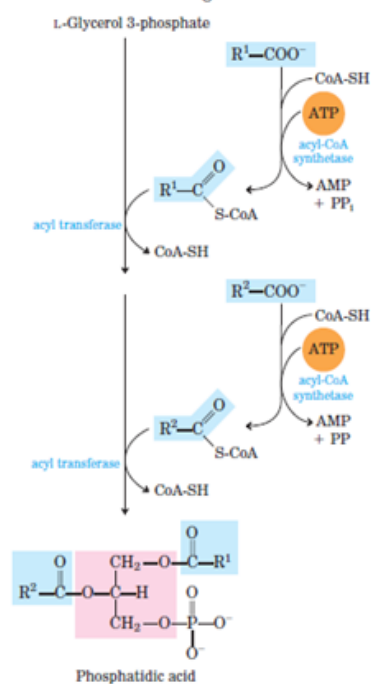


# **TỔNG HỢP TRIGLYCERID VÀ PHOSPHOLIPID**

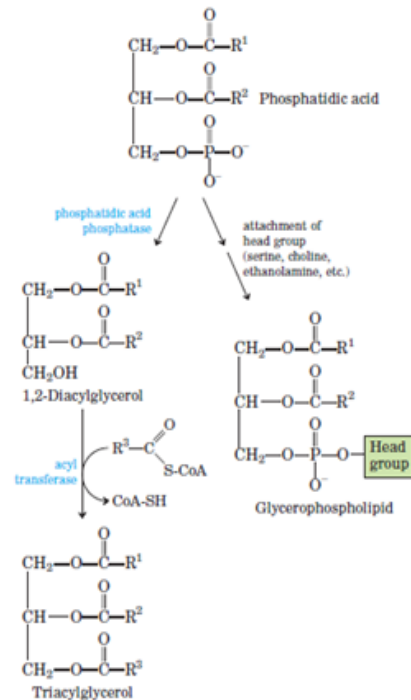
1.



1. Sinh tổng hợp acid L phosphatidic  
2. Tổng hợp triglycerid và  
glycerophospholipid



2.



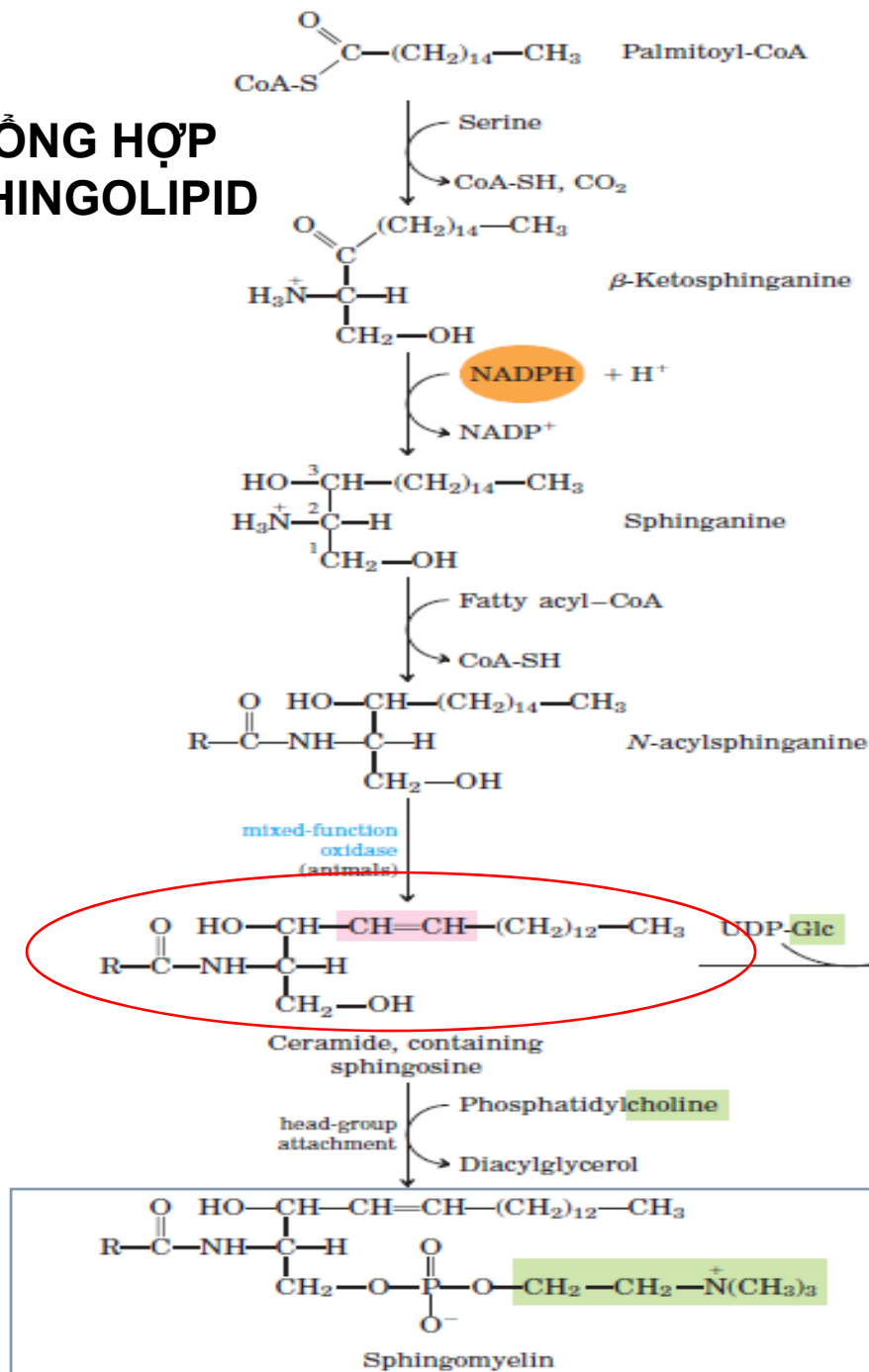
- Sinh tổng hợp TG xảy ra mạnh mẽ ở gan, mô mỡ
- Sinh tổng hợp PL xảy ra chủ yếu ở gan rồi vận chuyển đến các mô khác, tham gia cấu tạo màng tế bào / thoái hóa cho năng lượng



## Hoạt hóa các cơ chất tham gia STH triglycerid, phospholipid

- Act CoA: tổng hợp AB
- $\alpha$  - glycerol phosphat ( $\alpha$ -GP):
  - Từ thoái hóa glucid (mỡ, gan)
  - Từ glycerol (enz: glycerol kinase  $\alpha$ -GP) (gan, thận, ruột, tuyến sữa)
- Base nitơ được gắn với cholin hoặc enthanolamin

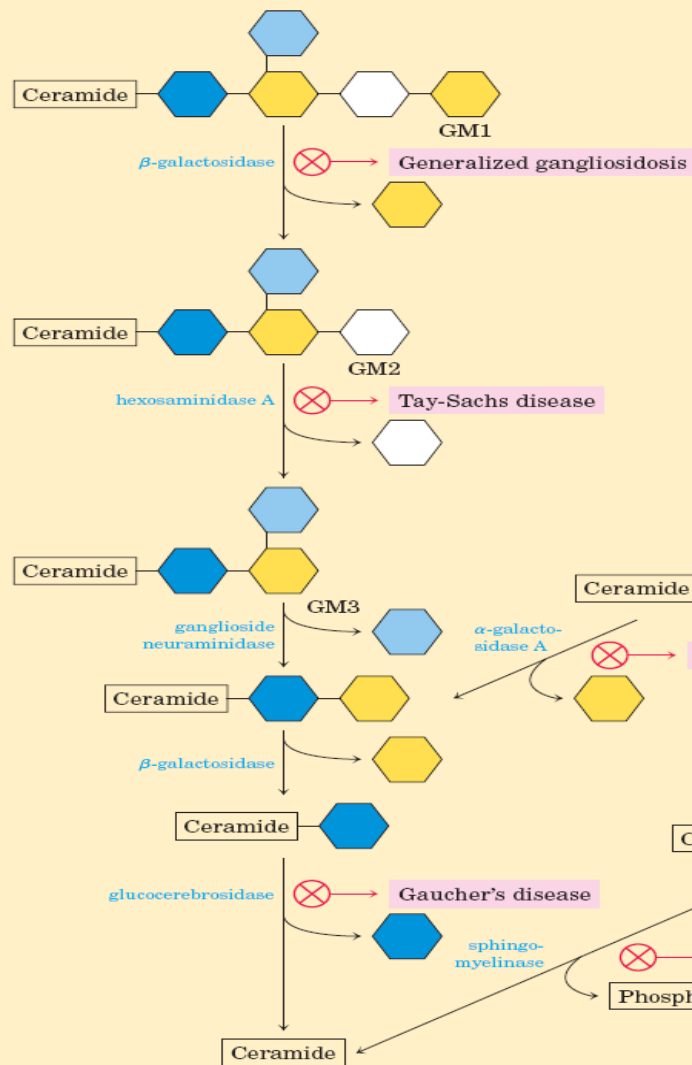
# TỔNG HỢP SPHINGOLIPID



decarboxylation of phosphatidylserine produces phosphatidylethanolamine. Phosphatidylglycerol is formed by of CDP-diacylglycerol with glycerol 3-phosphate, followed by removal of phosphate in monoester linkage.

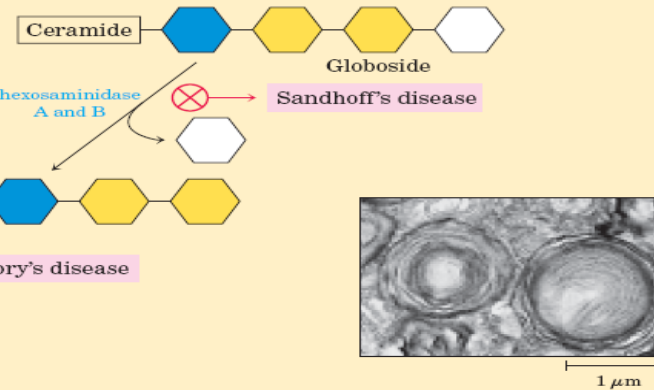
- Yeast pathways for the synthesis of phosphatidylserine, phosphatidylethanolamine, and phosphatidylglycerol are similar to those in bacteria; phosphatidylcholine is formed by methylation of phosphatidylethanolamine.
- Mammalian cells have some pathways for the synthesis of phosphatidylcholine, but somewhat different routes for synthesizing phosphatidylethanolamine. The head group (choline or ethanolamine) is attached to the diacylglycerol as the CDP derivative, then condensed with diacylglycerol. Phosphatidylserine is synthesized only from phosphatidylethanolamine.
- Synthesis of plasmalogens involves a specific double bond in the head group. The head group is attached by a mixed-function oxidase. The head group is attached by a mixed-function oxidase.
- Phospholipids travel to their intracellular destinations via transport vesicles and membrane proteins.

# THOẢI HÓA SPHINGOLIPID



Genetic counseling can predict and avert many inheritable diseases. Tests on prospective parents can detect abnormal enzymes, then DNA testing can determine the exact nature of the defect and the risk it poses for offspring. Once a pregnancy occurs, fetal cells obtained by sampling a part of the placenta (chorionic villus sampling) or the fluid surrounding the fetus (amniocentesis) can be tested in the same way.

**FIGURE 1** Pathways for the breakdown of GM1, globoside, and sphingomyelin to ceramide. A defect in the enzyme hydrolyzing a particular step is indicated by ⊗, and the disease that results from accumulation of the partial breakdown product is noted.



**FIGURE 2** Electron micrograph of a portion of a brain cell from an infant with Tay-Sachs disease, showing abnormal ganglioside deposits in the lysosomes.



# CHUYỂN HÓA CHOLESTEROL

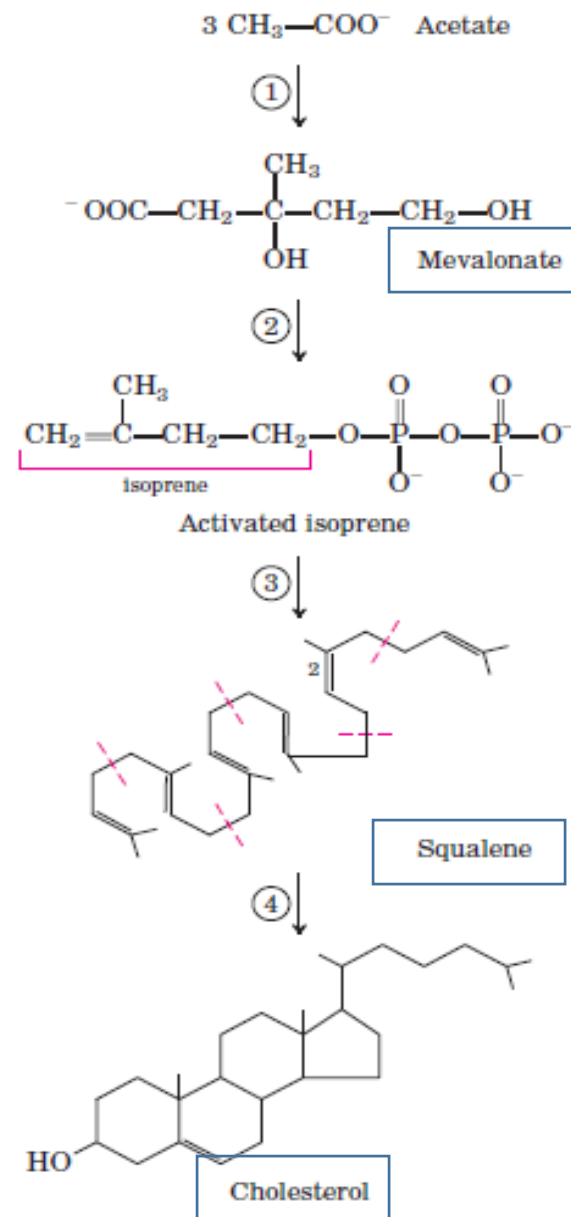
- Cholesterol là thành phần cấu tạo màng tế bào động vật, tiền chất của hormon steroid của tế bào sinh dục v.v....
- Trong quá trình thoái hóa cholesterol tạo ra acid mật, muối mật cho sự hấp thụ và tiêu hóa lipid.

# SINH TỔNG HỢP CHOLESTEROL

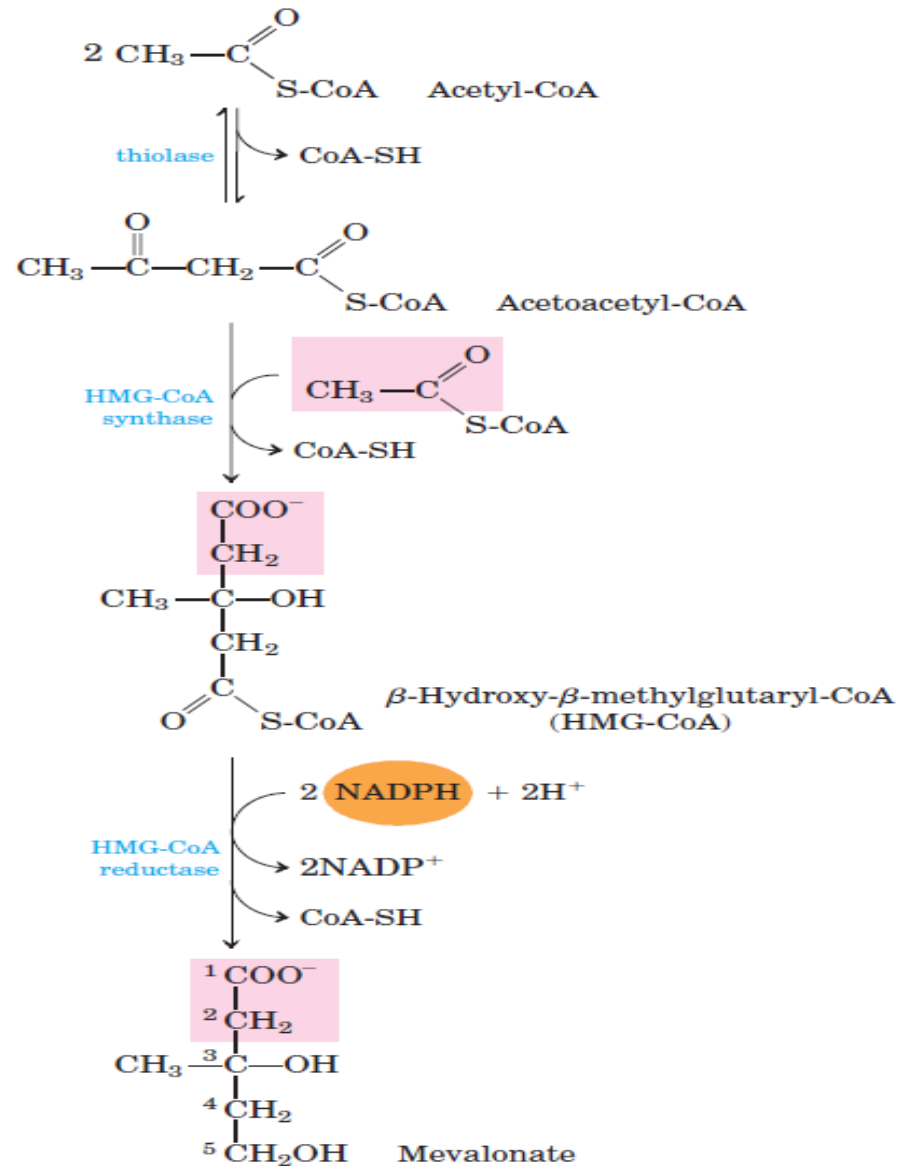
➤ Cholesterol được tổng hợp chủ yếu ở gan, vỏ thượng thận, lách, niêm mạc ruột, phổi, thận.

➤ Gồm 3 giai đoạn chủ yếu trong quá trình sinh tổng hợp cholesterol

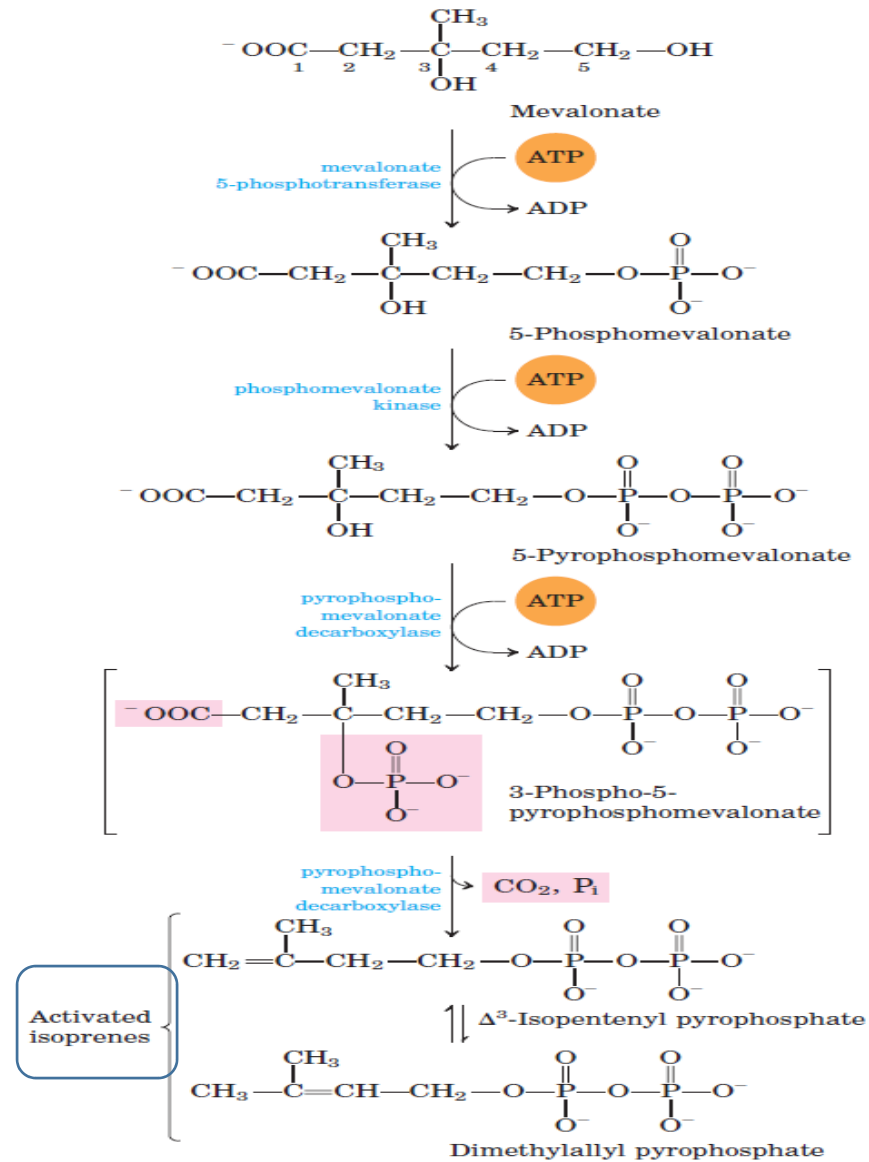
- Giai đoạn 1: Tạo acid mevalonic
- Giai đoạn 2: Tạo squalen
- Giai đoạn 3: Tạo cholesterol (27C)



# Giai đoạn 1: tạo acid mevalonic

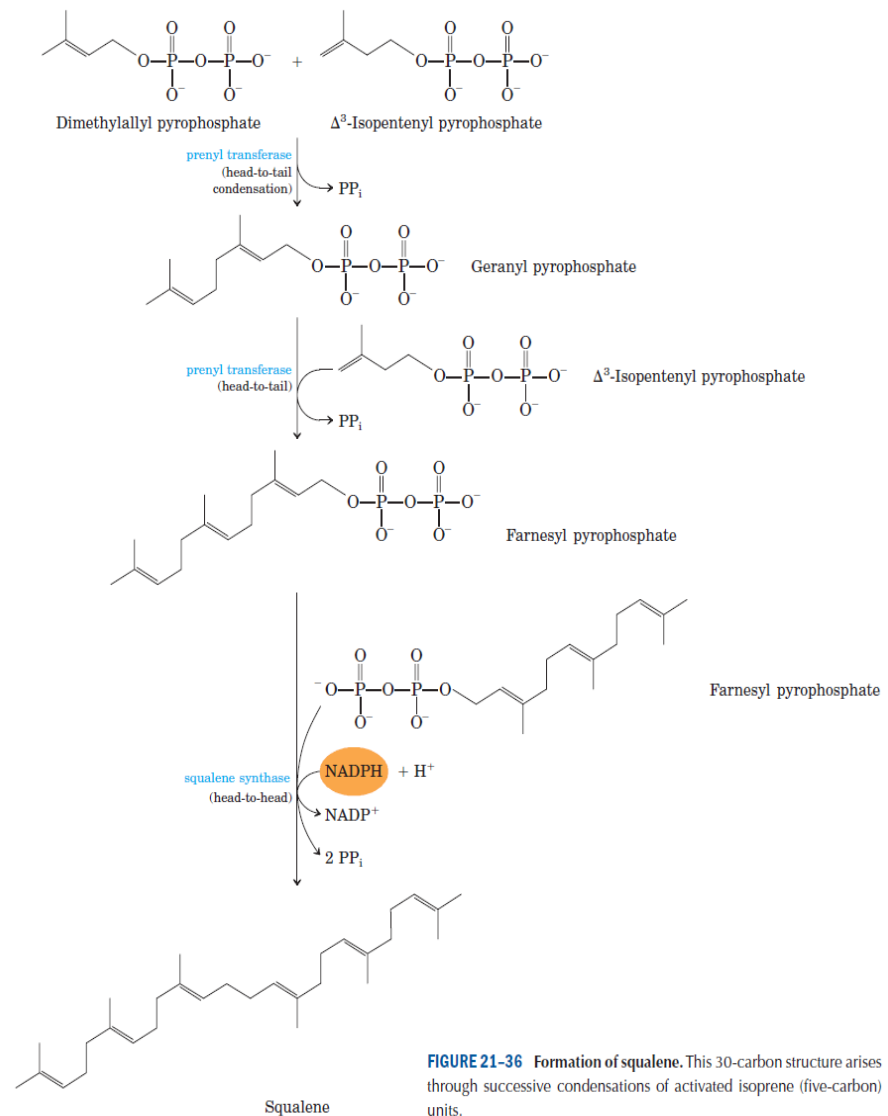


# Giai đoạn 2: tạo squalen



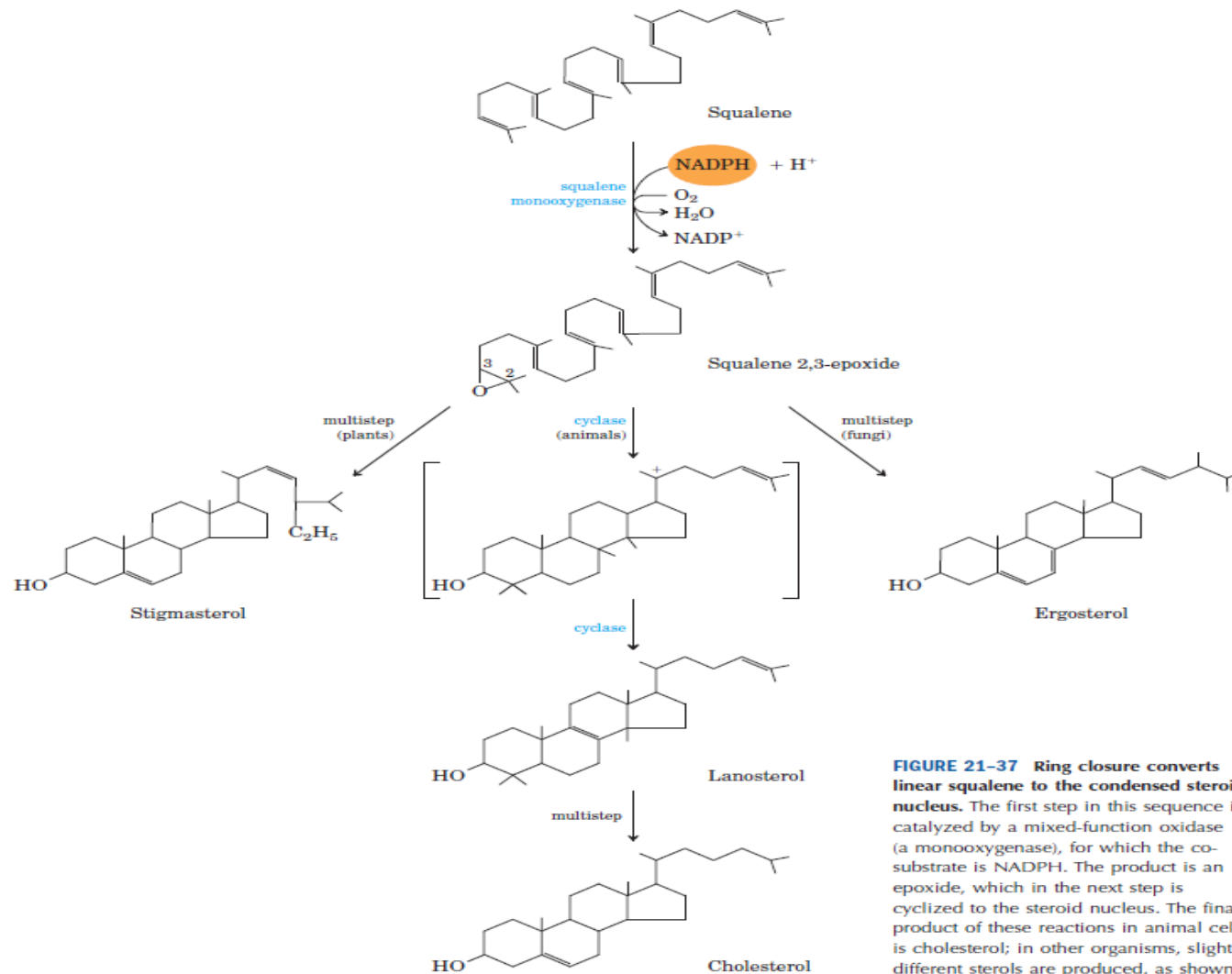


# Giai đoạn 2: tạo squalen

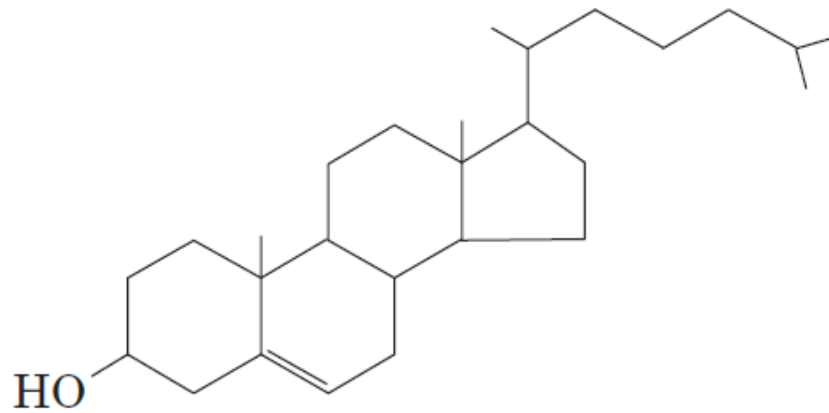


**FIGURE 21-36** Formation of squalene. This 30-carbon structure arises through successive condensations of activated isoprene (five-carbon) units.

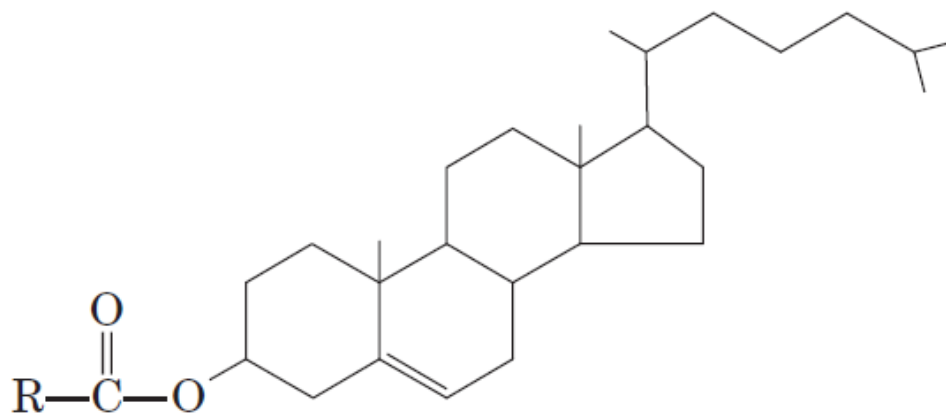
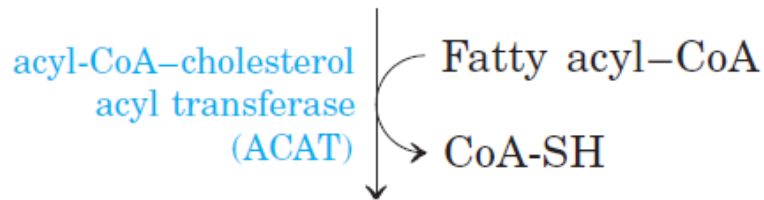
# Giai đoạn 3: đóng vòng squalen tạo cholesterol



**FIGURE 21-37** Ring closure converts linear squalene to the condensed steroid nucleus. The first step in this sequence is catalyzed by a mixed-function oxidase (a monooxygenase), for which the co-substrate is NADPH. The product is an epoxide, which in the next step is cyclized to the steroid nucleus. The final product of these reactions in animal cells is cholesterol; in other organisms, slightly different sterols are produced, as shown.



Cholesterol



Cholesteryl ester

- Cholesterol di chuyển trong máu, đặc biệt trong thành phần  $\beta$ -lipoprotein.
- Ở gan, cholesterol bị ester hóa thành cholesterol ester
- Nồng độ cholesterol toàn phần = 2g/l.
- Bình thường tỉ lệ CE/CT = 2/3; tỉ lệ này giảm trong những bệnh lý gan mật.

❑ Cholesterol: tiền chất của nhiều chất có hoạt tính sinh học quan trọng

➤ Các acid mật, muối mật: cholesterol → acid cholanic → acid mật

➤ Là dẫn xuất của acid cholanic (24c)

➤ Tùy theo vị trí của các nhóm OH ở C3, C7 và C12 sẽ có các acid mật khác nhau

- OH ở C3, C7, C12: **acid cholic**

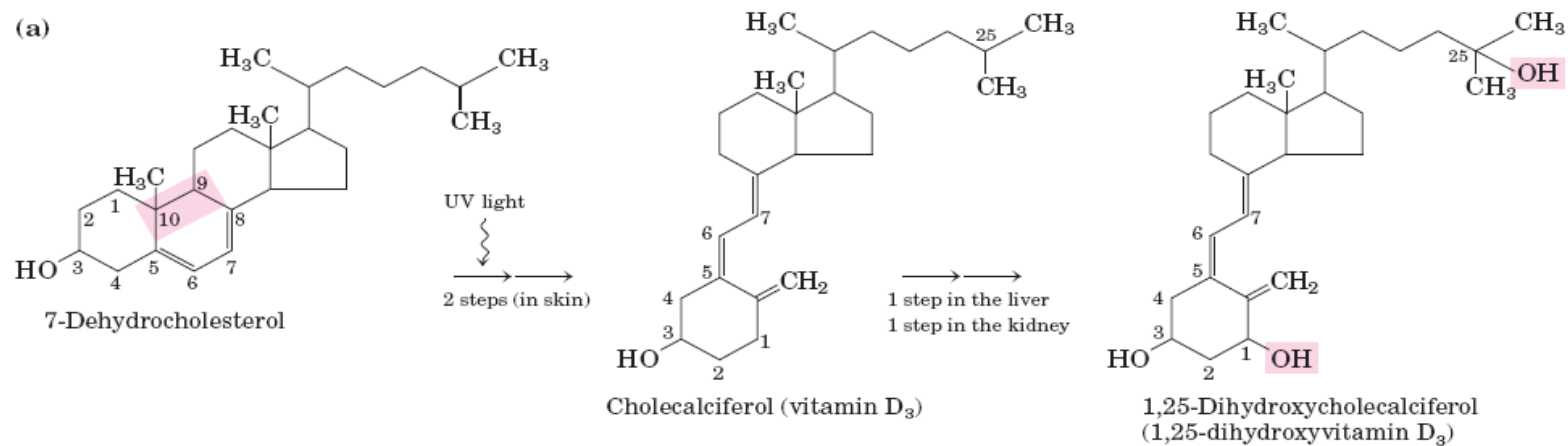
- OH ở C3, C12: **acid deoxycholic**

- OH ở C3, C7 : acid chenodeoxycholic

- OH ở C3 : acid lithocholic

❑ Các acid mật ở dạng liên hợp với glycin hoặc taurin tạo nên muối mật tương ứng: glycocholat, taurocholat, glycodeoxycholat, tauro-deoxycholat

## • Vitamin D



## • Nội tiết tố steroid

Hormon sinh dục nữ (18C): phenol steroid: estron, estradiol, estriol

Hormon sinh dục nam (19C): androgen, androsteron

Corticoid (21C): glucocorticoid, mineralcorticoid, progesteron

# **ĐẶC ĐIỂM CHUYỂN HÓA Ở MỘT SỐ MÔ**

# CHUYỂN HÓA LIPID Ở MÔ MỠ

- TG liên tục được thủy phân và tái tổng hợp
- TG được thủy phân tạo glycerol tự do và acid béo
- Glycerol tự do được sử dụng để tái tổng hợp TG và PL.
- Insulin làm tăng hấp thu glucose tế bào, tăng thoái hóa glucose tạo glycerol – P, tăng tổng hợp TG, ức chế hoạt động lipase

# CHUYỂN HÓA LIPID Ở GAN

- Gan là nơi tạo mật, thoái biến và tổng hợp AB, PL, CE, TG.
- Tổng hợp AB,  $\beta$  - oxy hóa xảy ra chủ yếu ở gan, tạo ra  
Act- CoA
- PL tạo ra ở gan, vận chuyển, đưa mỡ ra khỏi gan



# CÁC DẠNG LIPID VẬN CHUYỂN (LIPID HÒA TAN)

## ❖ LIPOPROTEIN

- CM

- VLDL

- LDL

- HDL

## Đặc điểm của một số loại lipoprotein huyết tương người

	<b>CM</b>	<b>VLDL</b>	<b>LDL</b>	<b>HDL</b>
Tỉ trọng	< 0.95	0.95 – 1.006	1.019 – 1.063	1.063 – 1.210
Thành phần				
Protein	2	8	22	40 – 45
Triacylglycerol	86	55	6	4
Cholesterol ester	3	12	42	12 – 20
PL	7	18	22	25 – 30
Apoprotein	A-I, A-II, B-48, B-100, C-I, C-II, C-III	B-100, C-I, C-II, C-III, E	B-100	A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, D, E

# CHUYỂN HÓA LP VÀ VẬN CHUYỂN LIPID TRONG MÁU

- **CM**: chất vận chuyển TG ngoại sinh (thức ăn)
- **VLDL**: tổng hợp ở gan rồi vào máu. Vận chuyển TG nội sinh (được tổng hợp trong cơ thể)
- **LDL**: giàu cholesterol, đưa cholesterol đến mô ngoại vi
- **HDL**: đưa cholesterol ngoại vi về gan

# KẾT LUẬN

Lipid:

- thành phần cơ bản sinh vật, thực vật, động vật
- chuyển hóa lipid chỉ rõ lipid có 2 chức năng chính: tạo năng lượng và xây dựng cấu trúc tế bào và mô

# TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Lê Xuân Trường (2015) Hóa sinh y học, Nhà xuất bản Y học
- Harpers Illustrated Biochemistry 30th Edition (Harper's Illustrated Biochemistry) Kindle Edition

by Victor Rodwell (Author), David Bender (Author), Kathleen M. Botham (Author)

Publisher: McGraw-Hill Education / Medical; 30 edition (March 22, 2015)

Publication Date: December 4, 2014

Sold by: Amazon Digital Services, Inc.

Language: English

**Xin cảm ơn các em!**

**E-mail: [bthchau@gmail.com](mailto:bthchau@gmail.com)**