

CHƯƠNG XIII

CHUYÊN HÓA PROTID

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được các enzym thủy phân protein và cơ chế tác động của chúng.
2. Viết được các phản ứng khử amin, khử carboxyl, trao đổi amin của các acid amin cùng các cơ chế của chúng.
3. Mô tả được các giai đoạn của chu trình urê.
4. Mô tả được sự biến hóa của acid α -ketonic.
5. Trình bày được sự thoái hóa riêng biệt của các acid amin.
6. Trình bày được nguyên tắc chung để tổng hợp acid amin.
7. Kể tên được một vài bệnh lý di truyền liên quan đến CH acid amin.

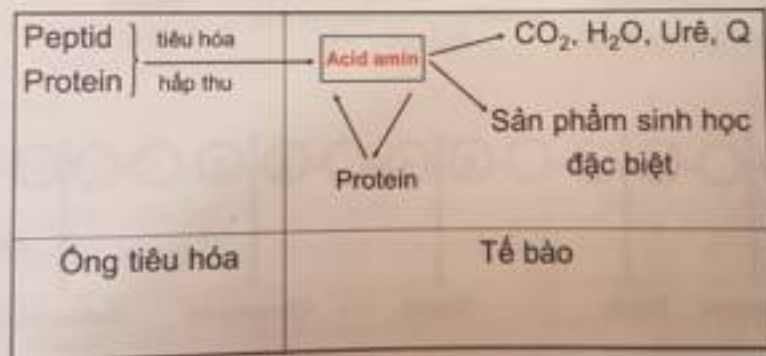
GIỚI THIỆU CHUNG

Trong chương này, chúng ta sẽ xem con đường đi của protein sau khi được đưa vào cơ thể từ thức ăn sẽ như thế nào. Protein là chất hữu cơ chứa nitơ; vì vậy, có khái niệm sự cân bằng nitơ khi nói đến chuyển hóa protein. Ở một người trưởng thành bình thường, lượng nitơ đưa vào cơ thể bằng lượng nitơ thải ra, người ta nói rằng có sự cân bằng nitơ. Nếu lượng nitơ đưa vào cơ thể lớn hơn lượng thải ra, người ta nói rằng có sự **cân bằng dương**, thường gặp ở cơ thể đang phát triển hay phụ nữ mang thai. Ngược lại, nếu lượng nitơ nhập bé hơn lượng nitơ xuất, chúng ta có **cân bằng nitơ âm**, gặp ở người bệnh sau phẫu thuật, ung thư tiến triển, cơ thể suy yếu. Chúng ta cũng sẽ xem xét nitơ của acid amin chuyển hóa thành urê như thế nào để đào thải ra ngoài. Trong tất cả các tế bào sống, sự thoái hóa protein và tổng hợp protein luôn luôn xảy ra đồng thời đó là sự liên chuyển không ngừng. Mỗi ngày, chúng ta xoay vòng khoảng 1-2% tổng lượng protein của cơ thể, chủ yếu là protein của cơ. Protein thoái hóa thành acid amin tự do, acid amin tự do không được dự trữ trong cơ thể, nên nếu protein thoái hóa quá nhiều, acid amin sẽ chuyển hóa thành sản phẩm đào thải hoặc tham gia sinh tổng hợp protein mới. Sườn carbon của acid amin sẽ chuyển hóa thành các sản phẩm chuyển hóa trung gian, có thể đi vào các con đường chuyển hóa khác, nhóm amin sẽ đi vào chu trình urê tạo sản phẩm đào thải. Chương này cũng đề cập đến một số bệnh di truyền hiếm liên quan tới khiếm khuyết một số enzym của chu trình urê cũng như sự rối loạn chuyển hóa chuyên biệt của một số acid amin.

1. ĐẠI CƯƠNG

Mỗi ngày, cơ thể cần 30-60g protein để: tổng hợp những protein cấu trúc và chức năng (collagen, myosin); tổng hợp những protein có hoạt tính sinh học (enzym, hormon); tổng hợp những chất có hoạt tính sinh học (histamin, serotonin); cung cấp năng lượng (protein cung cấp 12% tổng năng lượng của cơ thể). Protein tế bào luôn được đổi mới. Quá trình thoái hóa protein tế bào nhờ enzym cathepsin A, B, C... trong lysosom của tế bào. Trong cơ thể, protein được dự trữ một cách lỏng lẻo khoảng 8,25 kg chủ yếu trong máu, gan và cơ. Lượng protein ở tim và não là cố định, khi cần protein từ cơ sẽ bổ sung cho tim và não. Protein ở gan và huyết tương có thể thay đổi chút ít phụ thuộc vào chế độ ăn. Người ta ước tính sự quay vòng protein trong cơ thể người trưởng thành trong 24 giờ là khoảng 250g.

Protein đưa vào từ thức ăn qua quá trình tiêu hóa và hấp thu sẽ cung cấp nguồn acid amin tự do cho cơ thể. Trong cơ thể có 2 nguồn acid amin: ngoại sinh (từ thức ăn) và nội sinh (sản phẩm của quá trình thủy phân protein tế bào nhờ cathepsin hay được tổng hợp trong cơ thể). Acid amin tự do được hấp thu qua tế bào niêm mạc ruột vào máu, theo tĩnh mạch cửa tới gan, đi tới tế bào và mô. Trong tế bào, acid amin tự do không được dự trữ mà được dùng để sinh tổng hợp mới protein cho tế bào, đi vào con đường thoái hóa hoặc tham gia sinh tổng hợp các chất có hoạt tính sinh học.



Hình 13.1. Sơ đồ tổng quát chuyển hóa protein và acid amin.

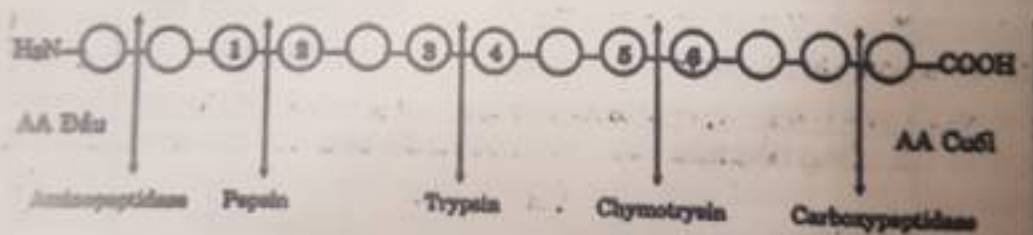
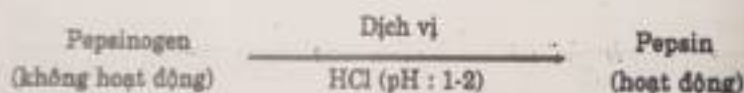
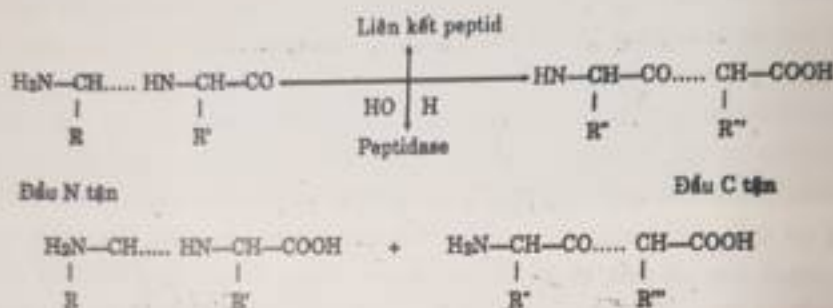
2. TIÊU HÓA PROTEIN

Tiêu hóa protein (thức ăn) chính là quá trình thủy phân chuỗi polypeptid thành oligopeptid và cuối cùng thành acid amin tự do nhờ các enzym proteinase trong dịch tiêu hóa. Proteinase bản chất là các peptidase xúc tác phản ứng cắt đứt các liên kết peptid với sự tham gia của nước.

2.1. Các enzym thủy phân protein ở ống tiêu hóa

Lúc đầu các peptidase trong dịch vị, dịch tụy và dịch ruột được tiết ra dưới dạng không hoạt động (proenzym), sau đó trở thành hoạt động trong ống tiêu hóa để xúc tác sự thủy phân protein. Proteinase ở ống tiêu hóa chia thành 2 nhóm: endopeptidase và exopeptidase.

2.1.1. Endopeptidase: là những enzym xúc tác thủy phân liên kết peptid bên trong chuỗi polypeptid.



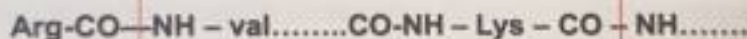
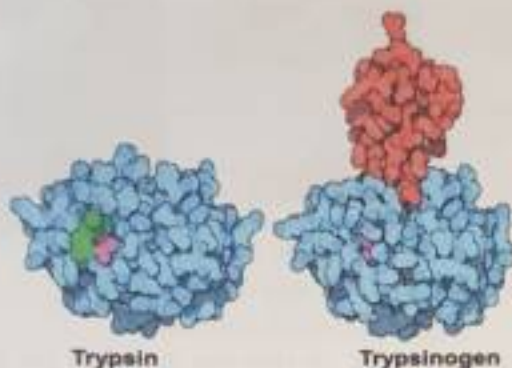
Hình 13.2. Các enzym thủy phân protein và peptid (Sách Hóa sinh Y học, Chủ biên GS. Đỗ Đình Hồ, 2005)

Trong phần này sẽ giới thiệu 3 endopeptidase là pepsin, trypsin và chymotrypsin.

- **Pepsin:** được tiết ra từ tế bào niêm mạc dạ dày, là enzyme đầu tiên thủy phân protein thức ăn. Pepsin được tiết ra dưới dạng proenzym là pepsinogen, sau đó dưới tác dụng của môi trường acid trong dạ dày, pepsin tự thủy phân đoạn oligopeptid che khuất

trung tâm hoạt động để trở thành dạng hoạt động là pepsin. Pepsin hoạt động mạnh ở pH 1.7-2 và đặc hiệu với những liên kết peptid có sự tham gia của nhóm amin của acid amin gốc R có chứa nhân thơm (Tyrosin, phenylalanine). Pepsin cắt phân tử protein thành những proteose hay pepton với trọng lượng phân tử còn khá lớn.

- **Trypsin:** Là enzym quan trọng của tuyến tụy, tiết ra ở tụy, đổ vào ruột dưới dạng proenzym là trypsinogen sau đó trở thành dạng hoạt động trypsin. Trypsin hoạt động tốt nhất ở pH = 8. Tính đặc hiệu của trypsin là thủy phân liên kết peptid có sự tham gia của nhóm carboxyl của acid amin kiềm (Arg và Lys).



Hình 13.3. Trypsinogen và Trypsin với vị trí cắt đặc hiệu của nó.

- **Chymotrypsin:** Tiết ra ở tuyến tụy dưới dạng proenzym là chymotrypsinogen. Trypsin xúc tác cắt đứt chuỗi oligopeptid dư thừa biến chymotrypsinogen thành dạng enzym hoạt động chymotrypsin. Chymotrypsin hoạt động mạnh nhất ở pH = 8. Tính đặc hiệu rộng hơn trypsin: thủy phân liên kết peptid của Tyr, Phe, Trp, Met, Leu. Chymotrypsin thuộc nhóm enzym serin protease.



Hình 13.4: Cơ chế hoạt động của chymotrypsin.

2.1.2. Exopeptidase: là nhóm enzym xúc tác phản ứng thủy phân liên kết peptid ở hai đầu tận của chuỗi polypeptid. Đầu tiên, protein được tiêu hóa bởi các endopeptidase, cắt thành các mảnh proteose nhỏ hơn, sau đó exopeptidase sẽ làm nhiệm vụ cắt dần và giải phóng từng acid amin tự do từ hai đầu. Có 2 loại exopeptidase là carboxypeptidase và aminopeptidase.

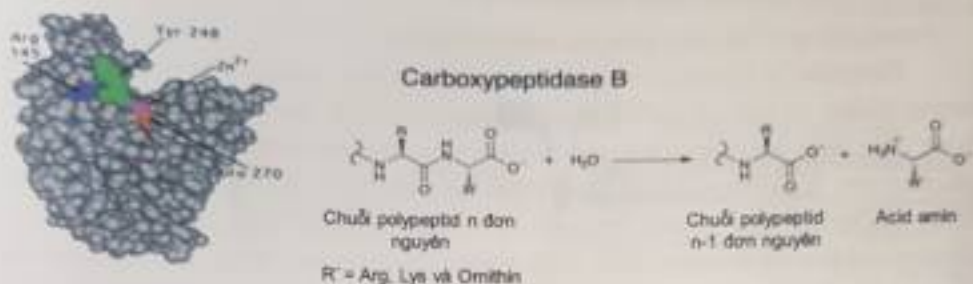
- **Carboxypeptidase:** là nhóm enzym có số EC 3.4.16 – 3.4.18, được tiết ra bởi tuyến tụy hoặc ngoại tụy. Carboxypeptidase hoạt động mạnh ở môi trường kiềm, đặc hiệu cho acid amin tận cùng là: Phe và không đặc hiệu cho prolin và hydroxyprolin. Carboxypeptidase thuộc nhóm metalloexopeptidase (có chứa Zn^{2+}). Phân loại dựa trên cơ chế của trung tâm hoạt động (TTHD): chia làm 2 nhóm

- + "serin carboxypeptidases" (EC 3.4.16).
- + "Cystein carboxypeptidase" (hay "thiol carboxypeptidases") (EC 3.4.18).

Phân loại dựa trên cơ chất mà nó có khả năng xúc tác:

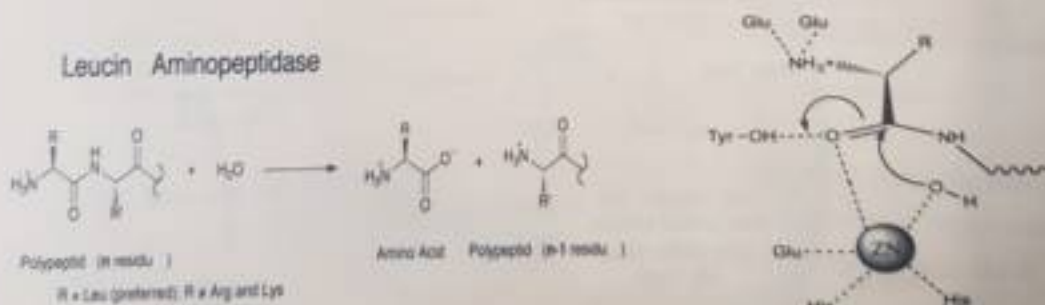
- + **Carboxypeptidase A** (A viết tắt cho aromatic/aliphatic; vòng thơm hoặc kỵ nước): chia nhóm nhỏ từ CP A1 đến CP A6
 - Exopeptidase tuyến tụy (CPA1 và CPA2)
 - Exopeptidase không thuộc tuyến tụy (CPA3- CPA6)

- Thủy phân liên kết peptid của acid amin đầu C- tận có R là vòng thơm hoặc kỵ nước mạch dài (aliphatic)
- + **Carboxypeptidase B** (B viết tắt cho basic – kiềm):
 - Thủy phân liên kết peptid của acid amin có R mang điện tích dương (arginin, lysin)
- + **Carboxypeptidase E**: hay carboxypeptidase H (CPH)
 - Thủy phân liên kết peptid của acid amin đầu C-tận là arginin hoặc lysin
 - CPE tham gia vào quá trình sinh tổng hợp neuropeptid và hormon peptid.



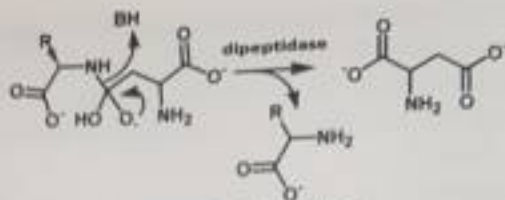
Hình 13.5. Carboxypeptidase B

- **Aminopeptidase**: là nhóm enzym xúc tác thủy phân liên kết peptid của acid amin đầu N-tận của chuỗi polypeptid, có trong dịch ruột, hoạt động trong môi trường kiềm. Ngược lại với carboxypeptidase aminopeptidase thủy phân liên kết peptid của các acid amin đầu N-tận chuỗi polypeptid.



Hình 13.6. Leucin aminopeptidase

- **Dipeptidase**: là nhóm enzym cuối cùng xúc tác cắt một mẫu 2 acid amin thành 2 acid amin tự do. Dipeptidase có trong dịch ruột.

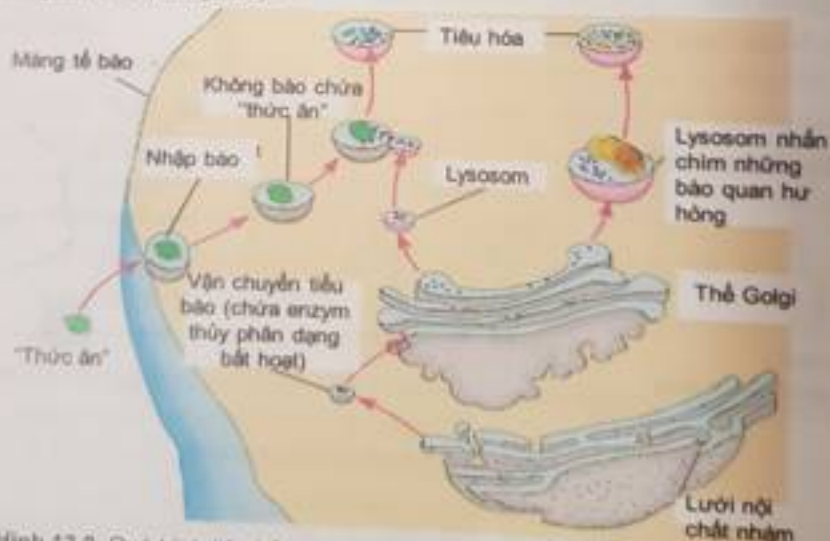


Hình 13.7. Dipeptidase.

2.2. Enzym thủy phân protein trong tế bào

Protein trong tế bào thủy phân bởi enzym cathepsin.

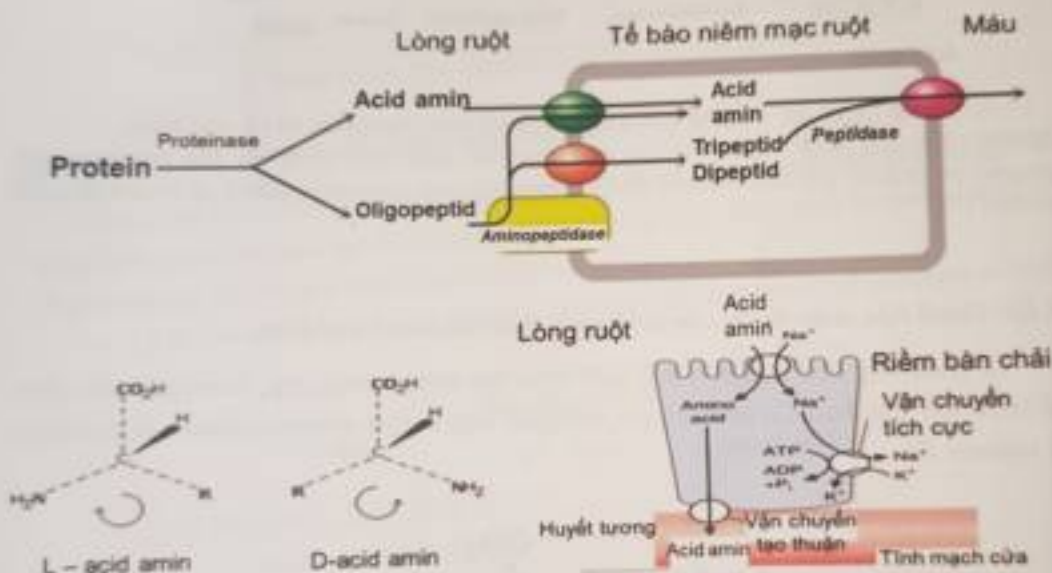
- **Cathepsin:** là enzym có trong lysosome của tế bào, thuộc nhóm enzym tiêu hóa protein, nhiệm vụ của nó là thủy phân những protein già yếu hết chức năng, protein không được biến đổi hoàn chỉnh sau dịch mã, hay những protein được đưa vào tế bào qua nhập bào. Người ta xác định được 3 loại cathepsin: A, B và C. Cơ chế tác dụng của chúng tương tự như pepsin, trypsin và chymotrypsin. Trong tế bào cũng có carboxypeptidase và aminopeptidase. Bình thường, cathepsin nằm trong túi lysosome, khi lysosome bị phân hủy giải phóng ra cathepsin và rất nhiều enzym chứa trong đó gây ra hiện tượng tự tiêu tế bào. Khi tế bào già yếu hay chết vì lý do nào đó, hiện tượng tự tiêu xảy ra nhờ sự góp mặt của cathepsin. Ứng dụng trong y khoa và trong thực phẩm: muốn ngăn cản sự tiêu hủy tế bào và mô, người ta thường ngâm thực phẩm hay tổ chức cần bảo quản vào formol hoặc cồn để làm biến tính và ức chế hoạt động của protein trong đó có cathepsin (ví dụ: ướp xác).



Hình 13.8. Quá trình tiêu hủy protein trong tế bào nhờ cathepsin trong lysosome.

3. HẤP THU

Sau quá trình tiêu hóa, thực chất là thủy phân protein dưới tác dụng của enzym trong ống tiêu hóa, các acid amin tự do được giải phóng và qua quá trình hấp thu. Quá trình hấp thu không phải là khuếch tán đơn thuần. Các L-acid amin được vận chuyển tích cực, đồng thuận với Na^+ qua kênh Na^+/K^+ -ATPase qua thành ruột vào máu. Quá trình này cần ATP và pyridoxal phosphat. Các D-acid amin thì khuếch tán tự do qua thành ruột. Các acid amin hấp thu một cách cạnh tranh, nghĩa là một acid amin ă vào quá thừa sẽ cạnh tranh sự hấp thu của acid amin khác. Các acid amin theo tĩnh mạch cửa về gan và theo máu tới các mô và tế bào.

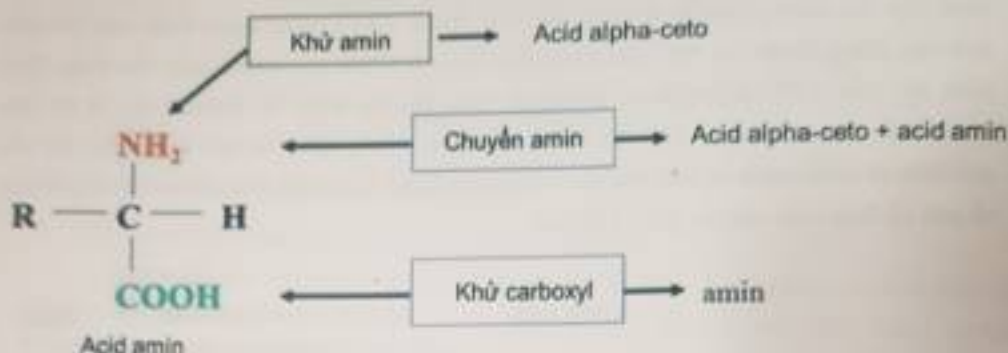


Hình 13.9. Hấp thu acid amin qua tế bào niêm mạc ruột vào máu

Tại tế bào, các acid amin sẽ được thoái hóa tạo urê, CO_2 , H_2O , cung cấp một phần năng lượng hay được sử dụng để tổng hợp các phân tử sinh học quan trọng (enzym, hormon...) cũng như được dùng làm nguyên liệu sinh tổng hợp mới protein cho tế bào. Sản phẩm đào thải là các hợp chất chứa nitơ, chủ yếu là urê.

4. THOẢI HÓA ACID AMIN

4.1. Những phản ứng thoái hóa chung của các acid amin

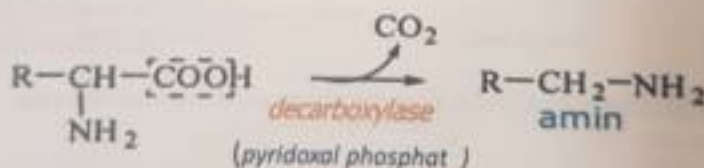


Hình 13.10. Sơ đồ tổng quát quá trình thoái hóa chung của tất cả acid amin.

Những phản ứng thoái hóa chung của acid amin bao gồm: khử amin oxy hóa (deamination), chuyển nhóm amin (transamination), khử carboxyl oxy hóa (decarboxylation) và thoái hóa sườn carbon (R).

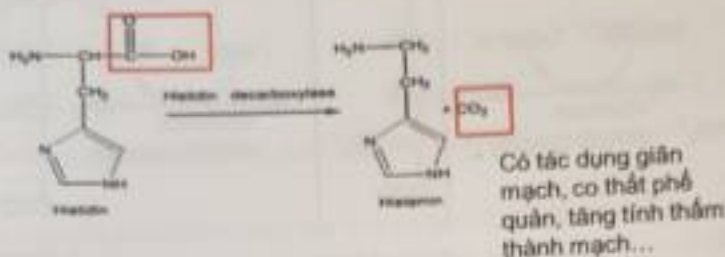
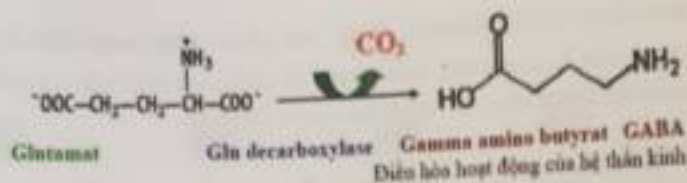
4.1.1. Thoải hóa α -carboxyl của acid amin (khử carboxyl oxy hóa):

Là phản ứng khử carboxyl của acid amin tạo amin tương ứng, thường là các amin có hoạt tính sinh học. Có sự tham gia của phức hợp enzym *decarboxylase* với coenzym là vitamin B6.



Ví dụ:

- Khử carboxyl oxy hóa Trp tạo thành serotonin
- Khử carboxyl oxy hóa Tyr tạo thành epinephrin và norepinephrin
- Khử carboxyl oxy hóa Glu tạo thành GABA (γ -aminobutyrat) – chất dẫn truyền thần kinh.
- Mỗi một acid amin có một decarboxylase đặc hiệu với nó.

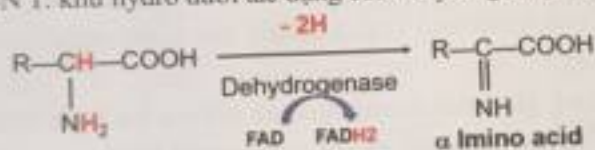


Hình 13.11. Khử carboxyl oxy hóa của Glu và His.

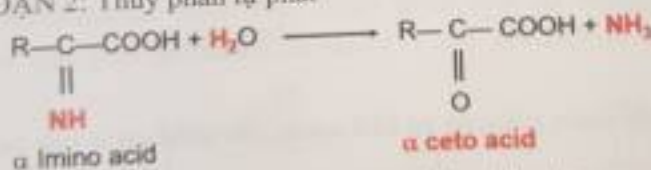
4.1.2. Thoái hóa α -amin của acid amin (khử amin oxy hóa)

Quá trình thoái hóa α -amin của acid amin ở động vật bậc cao bao giờ cũng là quá trình khử amin oxy hóa tạo thành acid α -cetonic và NH_3 được tách ra dưới dạng NH_3 . Quá trình này xảy ra qua 2 giai đoạn (GIAI ĐOẠN):

- GIAI ĐOẠN 1: khử hydro dưới tác dụng của dehydrogenase với coenzym là FAD



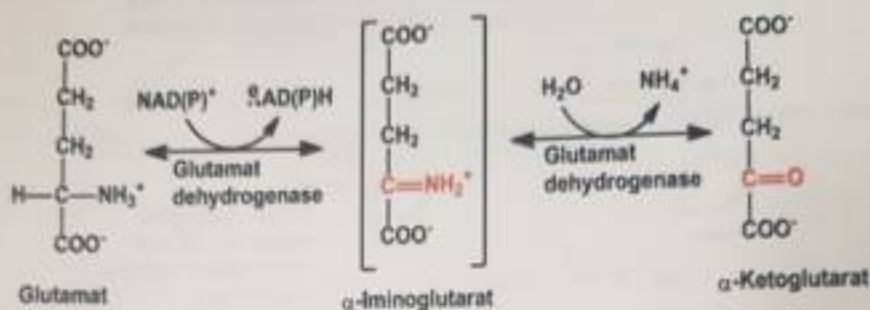
- GIAI ĐOẠN 2: Thủy phân tự phát



Hình 13.12. Khử amin oxy hóa acid amin

- **Khử amin oxy hóa của L-glutamat:** Trong 20 acid amin cơ bản, riêng L-glutamat được khử bởi enzyme L-glutamat dehydrogenase hoạt động mạnh ở pH sinh lý cơ thể (7.3) và có coenzym là NAD hay NADP^+ (tùy loại tế bào) nên có thể khử amin trực tiếp. Còn lại các acid amin khác có dehydrogenase đặc hiệu hoạt động ở pH 10 và coenzym là FMN hoặc FAD nên không khử acid amin trực tiếp được, phải qua phản ứng chuyển amin. Nhóm amin thường được chuyển qua chất α -cetoglutarat, để tạo thành L-glutamat, rồi mới được khử amin, gọi là khử amin oxy hóa gián tiếp.

α -cetoglutarat (hay α -cetoglutaric acid), sản phẩm khử amin của L-glutamat hay dạng α -ceton acid của L-glutamat, được xem là chất con thoi vận chuyển nhóm amin trong phản ứng chuyển amin cho các acid amin còn lại.

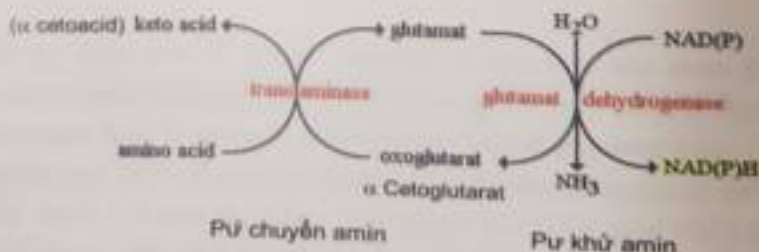


Hình 13.13. Khử amin oxy hóa của L-glutamat

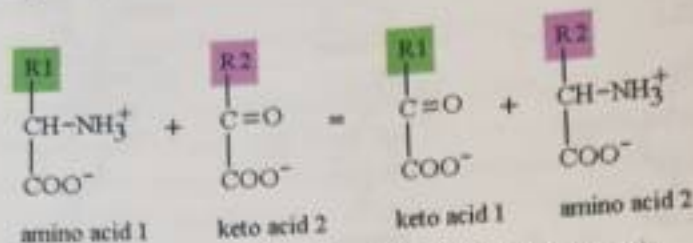
Đây là phản ứng thuận nghịch, theo chiều thuận là phản ứng khử amin oxy hóa của L-glutamat, theo chiều nghịch là phản ứng gắn amin (amin hóa - khử oxy) tái tạo lại L-glutamat (đặc biệt quan trọng). Phản ứng gắn amin là một trong những con đường chính để cố định NH_3 vào một hợp chất hữu cơ (α -cetoglutarat), là sự tổng hợp lại acid amin từ α -ceton acid và NH_3 . Mặt khác, sự chuyển hóa từ acid glutamic sang α -cetoglutaric acid (sản phẩm của chu trình acid citric) là mối liên quan giữa chuyển hóa protid và chuyển hóa glucid.

Cở động vật bậc cao, glutamat dehydrogenase giữ vai trò thoái hóa là chính (xúc tác phản ứng theo chiều thuận – khử amin) với coenzym là NAD, ngược lại ở vi khuẩn L-glutamat dehydrogenase lại hoạt động mạnh theo chiều nghịch (sinh tổng hợp acid amin) với coenzym là NADPH, nên vi khuẩn có xu hướng tổng hợp acid amin hơn là thoái hóa.

- *Khử gián tiếp amin (chuyển và khử amin) các acid amin còn lại:*

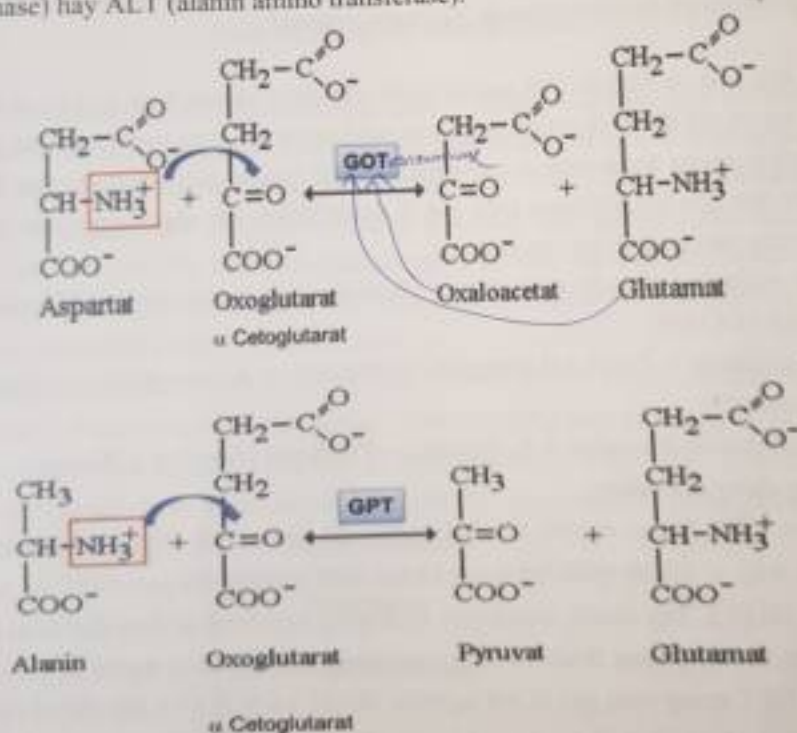


Phản ứng chuyển amin:

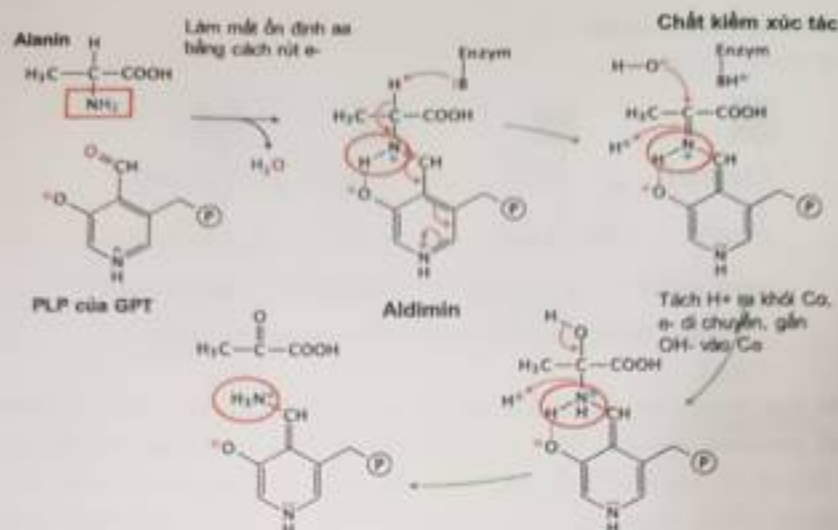


Hình 13.14. Sơ đồ phản ứng khử và chuyển nhóm amin

Phản ứng chuyển amin được xúc tác bởi enzym nhóm transaminase, có coenzym là pyridoxal phosphat (vitamin B6). Transaminase có nhiều ở cơ quan nào mà quá trình chuyển hóa ở đó xảy ra mạnh mẽ, trong đó quan trọng là gan và tim. Có 2 loại transaminase chính được tìm thấy ở gan và tim là: GOT (glutamat oxaloacetat transaminase) hay AST (aspartat amino transferase) và GPT (glutamat pyruvat transaminase) hay ALT (alanin amino transferase).



Hình 13.15. Hai phản ứng chuyển amin xúc tác bởi GOT và GPT



Hình 13.16. Cơ chế phản ứng chuyển nhóm amin của coenzym PLP.

Pyridoxal phosphat (PLP) đóng vai trò như chất trung gian vận chuyển nhóm amin tại trung tâm hoạt động của enzym aminotransferase (hay transaminase).

PLP trải qua sự chuyển đổi qua lại giữa các dạng aldehyd và pyridoxal phosphat, dạng mà nó có thể gắn với nhóm amin của acid amin và dạng pyridoxamine phosphat, có thể chuyển nhóm amin sang α -ketoglutarat. PLP thường gắn với trung tâm hoạt động của enzym qua liên kết aldimine (còn gọi là Schiff base) với nhóm amin của lysin (acid amin tại trung tâm hoạt động của enzym).

Ví dụ: phản ứng chuyển amin từ acid glutamic sang acid pyruvic (GPT xúc tác) xảy ra qua 2 GIAI ĐOẠN:

1. A. glutamic + Pyridoxal phosphat (coenzym) \rightarrow A. ketoglutaric + Pyridoxamin Phosphat
2. Pyridoxamin Phosphat + A. Pyruvic \rightarrow Pyridoxal phosphat + Alanin

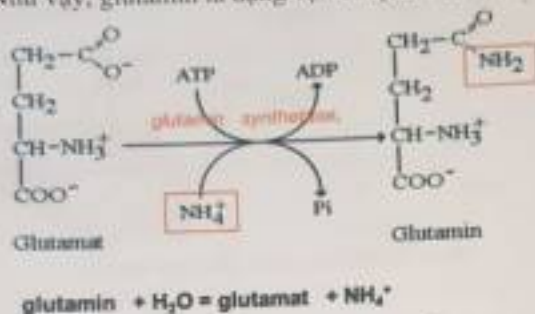
- Ứng dụng lâm sàng:

GOT và GPT là các enzym nội bào, nồng độ của chúng trong huyết tương là ổn định và rất thấp < 40U/L (Giá trị tham khảo: bình thường tại gan GOT từ 15-29U/L; GPT từ 11-26U/L). Tuy nhiên, trong một số trường hợp bệnh lý làm hủy hoại tế bào và mô thì 2 enzym này phóng thích và tăng cao trong máu. Thường người ta xác định hoạt độ GOT và GPT trong máu gọi là xét nghiệm SGOT và SGPT và lập chỉ số GOT/GPT, trong các trường hợp bệnh lý tim, gan hay cơ vận. Trong nhồi máu cơ tim: chủ yếu tăng GOT, chỉ số GOT/GPT > 1. Viêm gan siêu vi: tăng cả GPT và GOT; GPT tăng nhiều,

GOT/GPT < 1. Trong viêm gan cấp do virus, nhiễm độc GPT có thể tăng tới 100 lần, GOP tăng ít hơn. Thường GPT tăng rất sớm, từ thời kỳ ủ bệnh, trước khi xuất hiện vàng da nên còn có giá trị trong khảo sát dịch tễ học viêm gan do virus.

- Sự vận chuyển NH_3 :

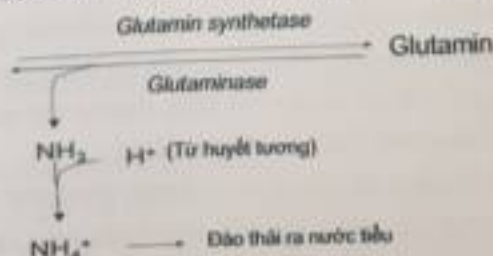
NH_3 sau khi được tách ra khỏi acid amin một cách trực tiếp hay gián tiếp sẽ được vận chuyển trong máu tới gan. NH_3 tự do độc đối với cơ thể nên nó sẽ được gắn với acid glutamic, dưới tác dụng của enzym glutamin synthetase tạo thành glutamin không độc đối với cơ thể. Như vậy, glutamin là dạng vận chuyển NH_3 tự do trong máu.



Hình 13.17. Sự tạo thành glutamin.

NH_3 có nguồn gốc nội sinh và ngoại sinh. NH_3 ngoại sinh là sản phẩm thoái hóa protein của vi khuẩn đường ruột, còn NH_3 nội sinh là sản phẩm quá trình khử amin oxy hóa acid amin trong tế bào hoặc là sản phẩm quá trình thoái hóa base purine và pyrimidin. NH_3 được vận chuyển dưới dạng glutamin theo máu tới gan. Tại bề mặt tế bào gan NH_3 sẽ được tiếp nhận đưa vào trong và đi vào chu trình ure tạo ure (phân tử không độc) thải ra ngoài theo nước tiểu. Một phần nhỏ glutamin đến thận và NH_3 được đào thải ra ngoài dưới dạng muối amon (NH_4^+).

Glutamin không độc, nồng độ trong máu từ 60-100mg/l. Glutamin được tạo thành ở hầu hết các tổ chức (cơ, não, các tuyến). Trong trường hợp toan huyết, tăng sự thủy phân glutamin ở thận tạo NH_3 , đào thải ra nước tiểu dưới dạng NH_4^+ , giúp đào thải H^+ , giúp cân bằng acid-base. Kiềm huyết thì ngược lại, giảm sự thủy phân glutamin.



Hình 13.18. Tăng thủy phân glutamin trong toan huyết.

NH_3 còn được vận chuyển theo chu trình glucose – alanin: alanin vận chuyển NH_3 dưới dạng NH_4^+ và sườn carbon (pyruvat) về gan để tái tạo glucose và glucose lại được vận chuyển qua máu đến sử dụng ở cơ, quá trình này mang tính chất có lợi cho cơ thể sống (tiết kiệm năng lượng).



Hình 13.19. Chu trình glucose-alanin.

- Tổng hợp glutamin tại não:

Là cơ chế khử độc NH_3 chủ yếu của não mặc dù não cũng có thể tổng hợp một lượng ít urê. Hàm lượng NH_3 trong máu ở não cao nhưng lượng acid glutamic máu cung cấp cho não không đủ để tạo glutamin, não phải tổng hợp acid glutamic để đáp ứng nhu cầu cao của não. Tiền chất để tổng hợp acid glutamic là α -cetoglutaric acid, sản phẩm chuyển hóa trung gian của chu trình Krebs (phản ứng khử amin oxy hóa theo chiều ngược lại). Điều đó lý giải tại sao NH_3 trong máu tăng cao lại gây tổn thương tế bào thần kinh. Tăng tạo glutamin vận chuyển NH_3 tại não, gây thiếu α -cetoglutarat ở não, hậu quả làm giảm oxaloacetat, ảnh hưởng chu trình Krebs, gây thiếu năng lượng cho não. Nguyên nhân thứ hai, giảm dự trữ glutamat dẫn đến giảm tổng hợp GABA, chất dẫn truyền thần kinh. Nguyên nhân thứ 3, tăng glutamin não, thay đổi chất gây thấm thấu trong tế bào hạch glial gây phù não.

NH_3 trong máu tăng trong một số trường hợp: suy tế bào gan nặng (xơ gan giai đoạn cuối, nhiễm độc, nhiễm virus gây hoại tử cấp...), nổi thông cửa chủ (trong điều trị hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa), bệnh di truyền do thiếu enzym của chu trình urê.

- Ngoài não, NH_3 cũng được nhiều mô khác của cơ thể sử dụng để tổng hợp lại acid glutamic, tiếp đó là tổng hợp nhiều acid amin khác
- NH_3 được cơ thể sử dụng để tổng hợp carbamyl phosphat trong chu trình urê.
- NH_3 còn là tiền chất để sinh tổng hợp mới hoàn toàn các nucleotide có thành phần base pyrimidine.

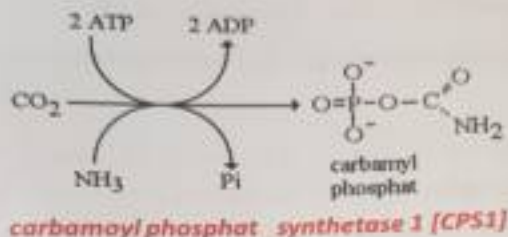
4.2. Chu trình tạo urê (còn được gọi là chu trình ornithin của Krebs và Henseleit)

Vào năm 1932, Krebs và Henseleit đã chứng minh bằng thực nghiệm sự tạo thành urê bằng cách cho mô gan tiếp xúc với dung dịch muối NH_4^+ loãng trong một luồng khí oxy, quan sát thấy một lượng nhỏ urê tạo thành. Sau đó, Ratner và Cohen đã xác định chi tiết các phản ứng enzym của chu trình urê.

Chu trình urê xảy ra ở gan qua 3 giai đoạn với 5 phản ứng.

- **Giai đoạn 1:** sự tạo thành hợp chất carbamoyl phosphat từ CO_2 và NH_3 nhờ enzym Carbamoyl phosphat synthase 1 (CPS I), xảy ra trong ty thể.

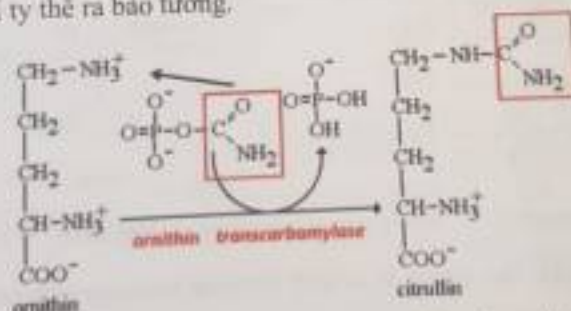
Phản ứng 1: Cần năng lượng từ ATP



Hình 13.20. Tổng hợp carbamyl (hay carbamoyl) phosphat

CPS1 được hoạt hóa bởi N-acetyl glutamat, kiểm soát sự tổng hợp urê nói chung. CPS1 bị thiếu sẽ dẫn đến tăng ammoniac máu (hyperammonemia).

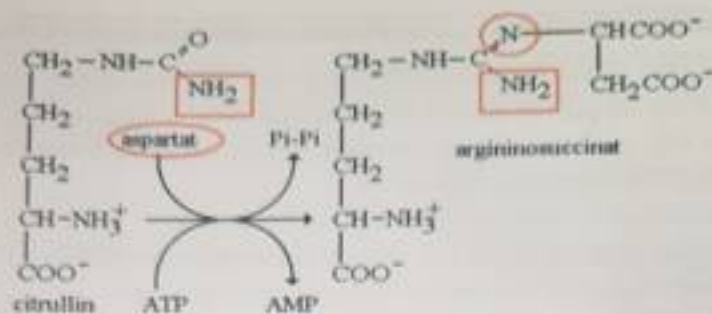
Phản ứng 2: cũng xảy ra trong ty thể tế bào gan, nhờ enzym ornithin transcarbamylase (OTC) xúc tác chuyển nhóm carbamyl phosphat tới ornithin tạo thành citrulin, citrulin rời ty thể ra bào tương.



Hình 13.21. Gắn carbamyl (hay carbamoyl) phosphat vào ornithin tạo citrulin.

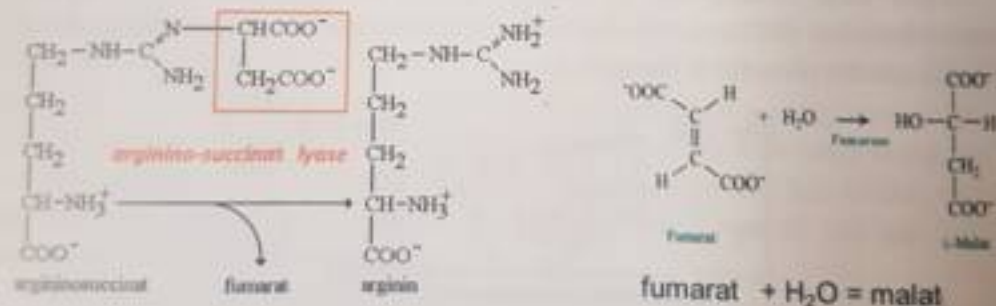
- **Giai đoạn 2:** Gắn nguyên tử N thứ hai.

Phản ứng 3: Xảy ra ở gan và thận, ngoài bào tương. Citrulin tác dụng với aspartat, có sự tham gia của ATP và xúc tác bởi ASS, tạo argininosuccinat. Aspartat cung cấp nguyên tử N thứ 2 cho phân tử urê sắp hình thành. N thứ nhất có nguồn gốc từ glutamat.



Hình 13.22. Aspartate gắn vào citrulline tạo argininosuccinat

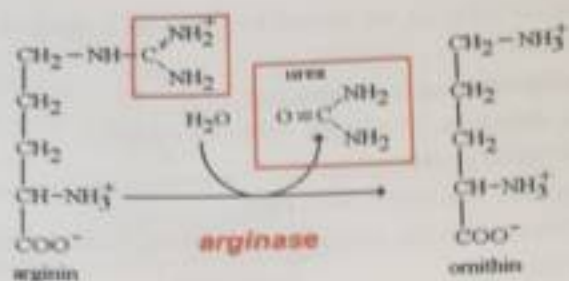
Phản ứng 4: xảy ra tại gan và thận, ngoài bào tương. Sau khi gắn N vào argininosuccinat, sườn carbon gồm 4C của aspartat được tách ra khỏi argininosuccinat dưới dạng fumarat, nhờ sự xúc tác của arginino – succinat lyase, tạo thành arginin. Fumarat được tạo thành ở bào tương sẽ được thủy phân tạo L-malat, đi vào chu trình Krebs tạo oxaloacetat, sau đó được amin hóa tái tạo lại aspartat và aspartat lại đi vào chu trình urê, cung cấp N cho sự hình thành dần dần phân tử urê. Đây là mối liên quan giữa chu trình Krebs và chu trình urê.



Hình 13.23. Tạo arginin từ sự tách fumarate khỏi argininosuccinate.

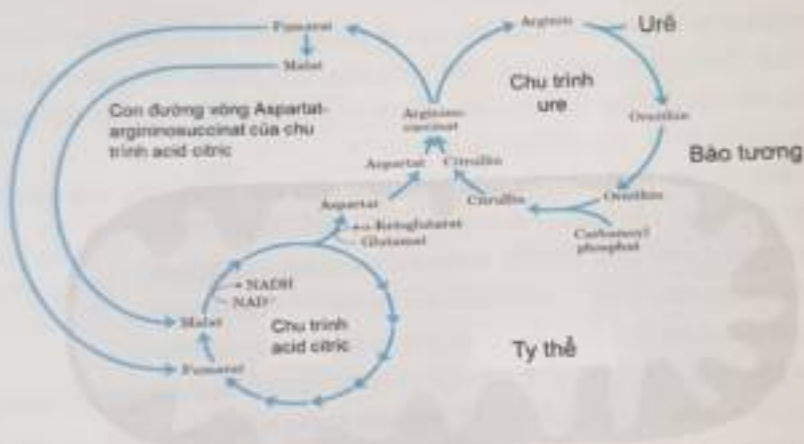
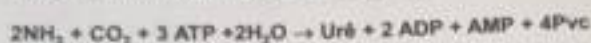
- Giai đoạn 3: Thủy phân arginin tạo urê

Phản ứng 5: Thủy phân arginin tạo urê và giải phóng ornithin, dưới sự xúc tác của arginase. Ornithin lại đi vào một chu trình urê mới nên chu trình urê còn có tên gọi là chu trình ornithin. Chu trình urê kết thúc ở phản ứng 5.



Hình 13.24. Phản ứng tạo urê và giải phóng ornithin

Phương trình tổng quát của tổng hợp urê là:



Hình 13.25: Con đường chuyển hóa aspartat-argininosuccinat-malate thể hiện mối liên quan giữa chu trình urê và chu trình Krebs (chu trình citric acid)

- Ứng dụng trong lâm sàng:

Tóm lại, gan là nơi duy nhất tổng hợp urê đưa vào máu vận chuyển tới thận để đào thải ra ngoài. Nồng độ urê bình thường đo được trong máu khoảng từ 0,2 - 0,4 g/l (3,3 - 6,7 mmol/l). Trị số bình thường trong nước tiểu: 166 - 581 mmol/24 giờ. Hàng ngày, trung bình mỗi người đào thải chừng 7-10 g urê (117 - 167 mmol/l). Nồng độ urê trong máu thay đổi phụ thuộc chút ít vào chế độ ăn, nhưng đó chỉ là sự tăng giảm nhất thời. Nếu nồng độ urê tăng kéo dài, đó là một dấu hiệu bệnh lý. Urê là một chất không độc,

nhưng sự ứ đọng của nó trong cơ thể thường kèm theo sự ứ đọng những sản phẩm chuyển hóa độc như NH_3 .

- + Urê huyết tăng cao trong các trường hợp:
 - Suy thận, thiếu niệu, vô niệu, tắc nghẽn đường niệu...
 - Chế độ ăn nhiều protein.
 - Xuất huyết tiêu hóa, nhiễm trùng nặng...
 - Tăng dị hóa protein: Sốt, bỏng, suy dinh dưỡng, bệnh lý u tân sinh...
 - Ngộ độc thủy ngân.
- + Urê huyết giảm trong:
 - Suy gan, xơ gan, viêm gan nặng cấp hay mạn tính làm giảm tổng hợp urê.
 - Chế độ ăn nghèo protein, hòa loãng máu, hội chứng thận hư...
 - Hội chứng tiết ADH không thích hợp.
 - Cỏ thai.
 - Hội chứng giảm hấp thu.

Xét nghiệm urê trong máu và nước tiểu là để đánh giá chức năng gan, thận và một số bệnh khác. Một xét nghiệm khác liên quan đến định lượng nitơ trong máu là BUN (blood urea nitrogen) cũng thường được chỉ định và công thức chuyển đổi giá trị định lượng giữa urê và BUN như sau: urê/BUN = 60/28.

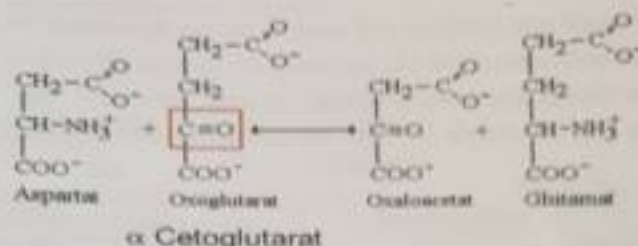
Bên cạnh đó, rối loạn chuyển hóa liên quan đến các phản ứng của chu trình urê cũng có thể gặp trong các bệnh lý di truyền liệt kê dưới đây:

- Tăng amoniac máu kiểu 1 (thiếu carbamyl phosphat synthetase)
- Tăng amoniac máu kiểu 2 (thiếu ornithin carbamyl transferase)
- Tăng citrulin máu và nước tiểu (thiếu arginosuccinat synthetase)
- Tăng arginosuccinat máu, dịch não tủy và nước tiểu (thiếu arginosuccinase)
- Tăng arginin máu và dịch não tủy (ít arginase trong hồng cầu)

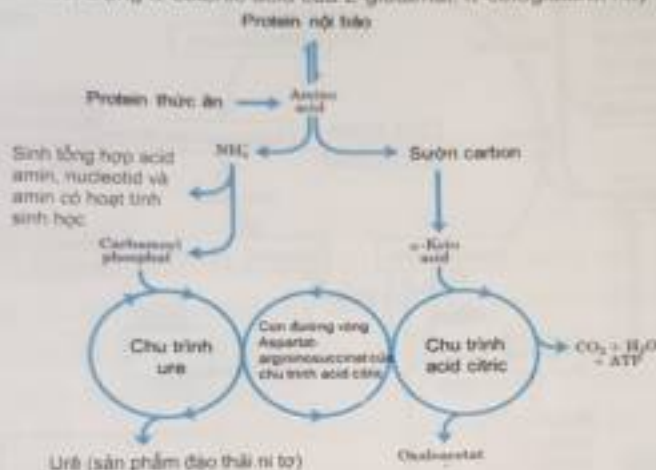
Triệu chứng của các bệnh lý di truyền do thiếu hụt một trong các enzym của chu trình Urê thường xuất hiện ngay sau sinh gồm: co giật, rối loạn vận động, lơ mơ, bú kém, thậm chí hôn mê hay tử vong nếu không được phát hiện. Nặng nhất là thiếu hụt carbamoyl phosphat synthetase.

4.3. Chuyển hóa của α -ketonic acid

Sau khi khử amin oxy hóa, tách NH_2 dưới dạng NH_3 , phần còn lại của acid amin là α -ketonic acid. Ví dụ dạng α -ketonic acid của L-glutamat là Oxoglutarat hay α -ketoglutarat.



Hình 13.26: Dạng α-cetonic acid của L-glutamat: α-cetoglutarat hay oxoglutarat



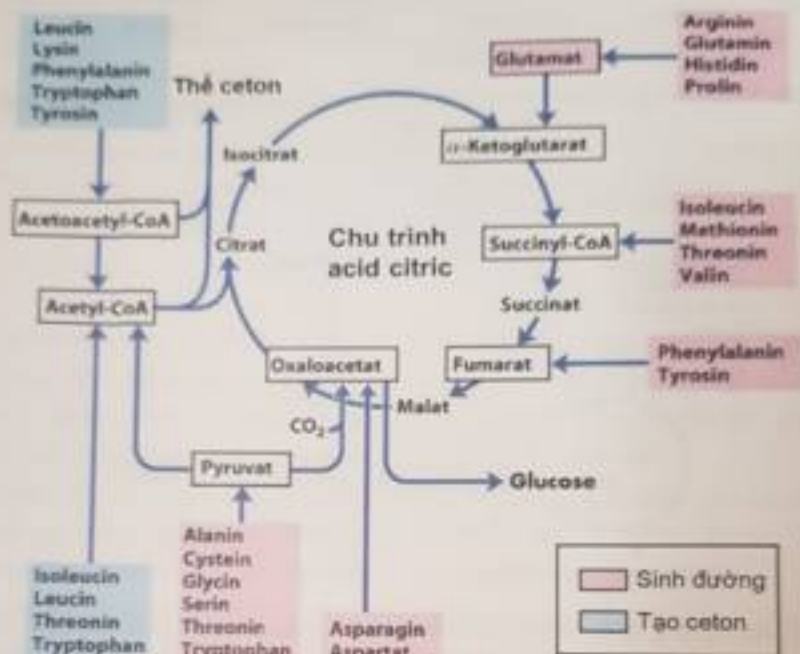
Hình 13.27: Sơ đồ tổng quát chuyển hóa acid amin và mối liên quan giữa chu trình ure và chu trình citric acid. (Murray R.K; et al (2003). Harpers Biochemistry. McGraw-Hill)

Các con đường đi của α-cetonic acid:

1. Chuyển hóa thành sản phẩm trung gian trong chu trình acid citric, qua nhiều bước tạo thành sản phẩm cuối cùng là CO₂ và H₂O.
2. Chuyển hóa lại thành acid amin qua phản ứng gắn amin
3. Chuyển hóa thành glucid: qua acid pyruvic hoặc succinyl CoA, hoặc acid oxaloacetic qua nhiều bước sinh tổng hợp mới glucose, sau đó là sinh tổng hợp glycogen ở gan.
4. Một số α-cetonic acid chuyển thành acetyl CoA, sau đó tạo thể ceton hoặc sinh tổng hợp acid béo tự do.
5. Phe, Tyr, Try, Ile, Lys vừa có khả năng tham gia sinh tổng hợp mới glucid vừa có khả năng tạo thể ceton (chuyển hóa lipid)

Sau khi khử amin oxy hóa, sườn hydrocarbon của acid amin được tái sử dụng nhờ hệ thống multienzym (trên 20 enzym). Hình bên dưới mô tả các acid amin có khả năng

sinh đường (vẽ trong ô màu hồng) và acid amin có thể tạo thể ceton (trong ô màu xanh). Có nghĩa là mạch hydrocarbon của các acid amin đó được tái sử dụng để tổng hợp nên những sản phẩm chuyển hóa trung gian của chu trình citric acid hoặc các sản phẩm chuyển hóa trung gian của chuyển hóa lipid hay con đường đường phân (pyruvat).



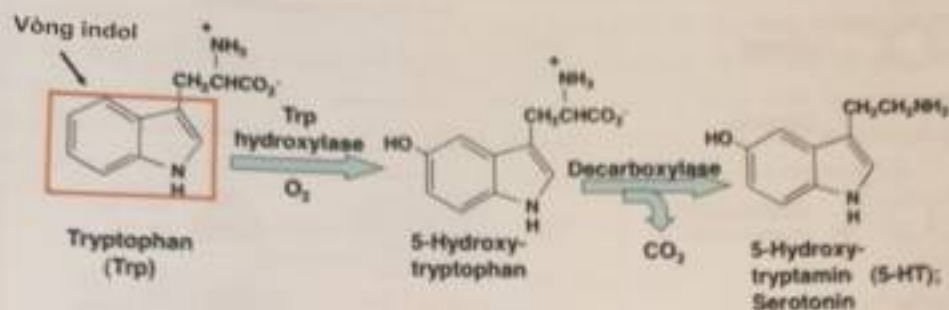
Hình 13.28. Sơ đồ tổng quát các acid amin sinh đường và acid amin tạo thể ceton. (Nelson, D.L.; Cox M.M.; (2008). *Lehninger Principles of Biochemistry*.)

4.4. Chuyển hóa chuyển biệt của một số acid amin

Các acid amin ngoài 2 phản ứng thoái hóa chung là khử carboxyl và khử amin oxy hóa, chúng còn có sự chuyển hóa chuyển biệt tùy thuộc vào mạch hydrocarbon và khả năng chuyển hóa thành một loạt các sản phẩm sinh học đặc biệt.

4.4.1. Tryptophan: ngoài khả năng tham gia vào sinh tổng hợp protein, tryptophan còn có thể đi vào nhiều con đường chuyển hóa khác như tham gia vào sinh tổng hợp glucose, lipid, niacin. Đặc biệt tryptophan là tiền chất để sinh tổng hợp các chất có hoạt tính sinh học như serotonin (chất dẫn truyền thần kinh), melatonin (hormon sinh ra từ tuyến yên, liên quan tới giấc ngủ và nhịp sinh học).

- *Sinh tổng hợp serotonin từ tryptophan:*



Hình 13.29. Tổng hợp serotonin từ tryptophan

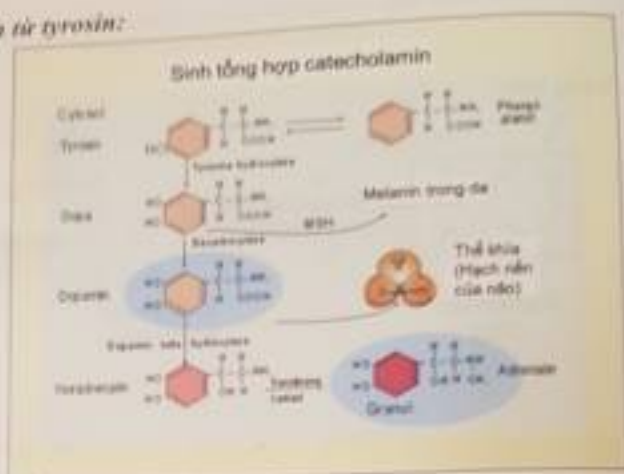
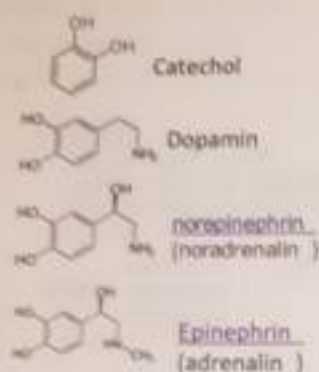
Serotonin là chất dẫn truyền thần kinh, gây cảm giác hạnh phúc và điều hòa nhu động ruột. Tác dụng: co mạch, tăng huyết áp. Có nhiều ở đường ruột, có ít trong máu. Tăng cao trong các hội chứng u ruột. Trp dưới tác dụng vi khuẩn ruột chuyển thành một loạt sản phẩm đào thải qua phân như indol, scatol (mùi đặc biệt của phân). Trp còn là tiền chất, qua nhiều bước trung gian để sinh tổng hợp niacin (vitamin PP hay vitamin B3). Khi cơ thể thiếu vitamin PP sẽ dễ bị bệnh viêm da nhạy cảm ánh sáng Pellagra, có thể phòng ngừa bằng cách bổ sung thực phẩm có chứa tryptophan hoặc vitamin PP.

4.4.2. Phenylalanin và tyrosin

Phenylalanin có khả năng chuyển thành tyrosin nhờ enzym phenylalanin hydroxylase có ở gan động vật có vú, không có ở mô khác. Tyrosin qua một loạt phản ứng tạo thành fumarat và acetoacetat. Bên cạnh đó, tyrosin còn là tiền chất để sinh tổng hợp thyroxin (hormon giáp trạng), dopamin và melanin (sắc tố da). Nếu con đường chuyển hóa của hormon giáp trạng bị rối loạn thì hormon này sẽ bị thiếu, dẫn đến bệnh đần độn (trẻ em bị chậm phát triển về thể lực và thần kinh).

Melanin là sắc tố đen có ở vi khuẩn, thực vật, động vật. Ở người, melanin là sắc tố màu có ở da, tóc, lông với lượng thay đổi. Melanin là dẫn xuất của phenylalanin và tyrosin mặc dù melanine có chứa nhân indol còn Phe và Tyr lại có vòng phenol. Thiếu melanine sẽ bị bệnh bạch tạng (albinism), nguyên nhân là do thiếu enzym tyrosinase, không hydroxyl hóa tyrosin thành dopamin được hoặc thiếu enzym oxy hóa dopamin.

Tổng hợp catecholamin từ tyrosin:



Hình 13.30. Tổng hợp catecholamin từ tyrosin

Catecholamin là nhóm hormon đáp ứng với stress, bao gồm: dopamin, noradrenalin, adrenalin. Sinh tổng hợp catecholamin phụ thuộc vào sự khử nhóm -OH của tyrosin. Vị trí tổng hợp ở tủy thượng thận và hệ thần kinh giao cảm. Adrenaline làm tăng huyết áp, cũng làm tăng tốc độ và lực co bóp cơ tim, làm thư giãn các cơ trơn của phế quản... Noradrenalin làm co mạch toàn thân dẫn đến tăng huyết áp. Catecholamin tan trong nước, 50% gắn protein huyết thanh. Thời gian bán hủy khoảng vài phút.

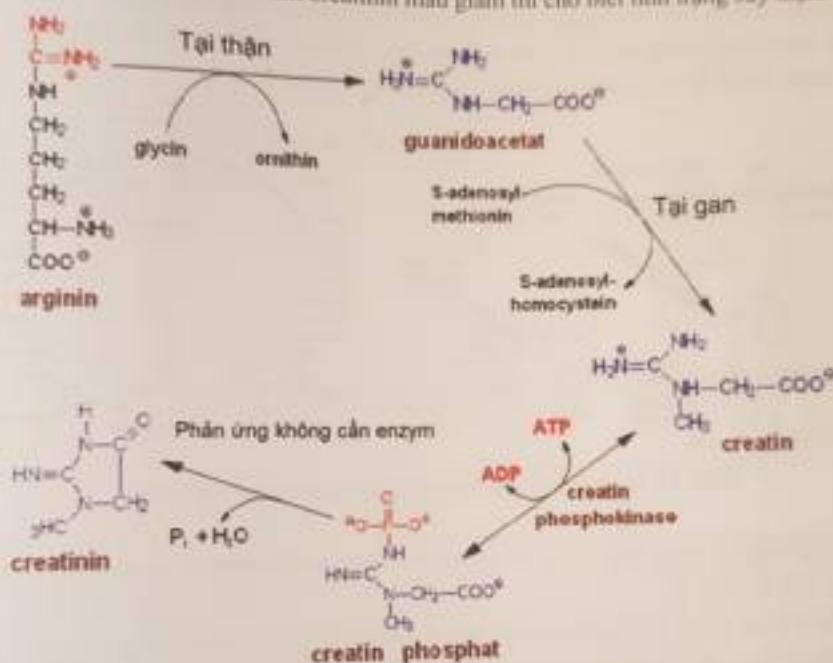
Sinh tổng hợp thyroxin từ tyrosin:

Thyroxin là hormon của tuyến giáp, là các hợp chất có chứa iốt. Thyroxin có tác dụng trong điều hòa chuyển hóa, nó có khả năng bám vào thụ cảm trong nhân tế bào (nuclear receptor) và điều hòa biểu hiện gen. Tùy thuộc số iốt gắn trên vòng phenol, thyroxin sẽ có tên gọi T1, T2, T3 và T4. Thyroxin (T4) là prohormon và triiodothyronine (T3) là hormon (ở 2 dạng: hoạt động và không hoạt động). Trong máu tỷ lệ T4/T3 = 14/1 (có thể lên đến 20/1), 99% ở dạng gắn protein chỉ có < 1% là ở dạng tự do và có thể đo được trong xét nghiệm. Sự thiếu T3 và T4 ở thời kỳ bào thai và sau khi sinh có thể dẫn đến trẻ chậm phát triển thể lực và trí tuệ. Bệnh thường phổ biến ở những vùng lưu hành bệnh bướu cổ do thiếu iốt.

4.4.3. Sự tạo thành creatin

Creatin là sản phẩm chuyển hóa chuyên biệt của 3 acid amin glycine, arginine và methionine. Quá trình tổng hợp creatin xảy ra qua 2 bước. Tại thận: arginine tác dụng với glycine tạo guanidoacetat và ornithine. Guanidoacetat theo máu tới gan, tại gan nó tác dụng

với methionin ở dạng hoạt hóa S-adenosyl methionin (SAM) để tạo nên creatin. Creatin được vận chuyển theo máu tới cơ, tại đây nó có khả năng gắn với ATP tạo thành creatin-phosphat (Creatine-P), một hợp chất giàu năng lượng. Khi cơ cần năng lượng cho hoạt động của cơ (như sự co cơ), creatin-P sẽ bị thủy phân phosphat, cắt đứt liên kết giàu năng lượng. Sản phẩm thủy phân của creatin-P được khử nước và đóng vòng tạo thành một chất đào thải có tên gọi creatinin. Creatinin được vận chuyển theo máu tới thận và đào thải hoàn toàn qua nước tiểu. Khi creatinin máu giảm thì cho biết tình trạng suy thận.



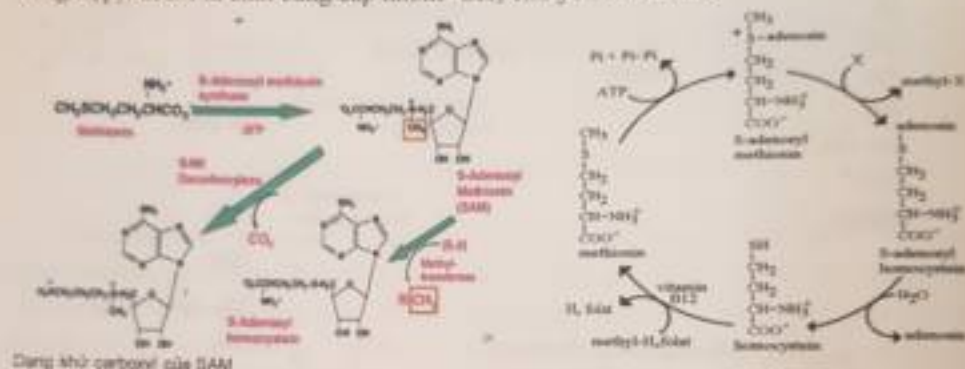
Hình 13.31. Sơ đồ tổng hợp creatin và tạo thành creatinin

Creatin được vận chuyển khoảng 98% về cơ, trong đó 70-80% sẽ gắn với ATP trong ty thể tế bào cơ và 20% sẽ ở dạng tự do. Khoảng 1,5% creatin sẽ chuyển hóa thành creatinin trong một ngày (tương đương 1,8 g). Lượng creatinin trong máu (có thể định lượng được) phụ thuộc vào khối lượng cơ, tuổi và giới tính (nam thường cao hơn nữ, vận động viên thường cao hơn người bình thường). Vì là sản phẩm đào thải hoàn toàn, vận động viên thường cao hơn người bình thường. Vì là sản phẩm đào thải hoàn toàn qua thận ra nước tiểu, không phụ thuộc chế độ ăn, nên creatinin thường là xét nghiệm song song với ure để đánh giá chức năng lọc của cầu thận. Một trong những xét nghiệm đánh giá chức năng lọc cầu thận là “độ thanh thải creatinin” so sánh nồng độ

creatinin trong nước tiểu 24 giờ với nồng độ creatinin trong máu. $C_{creatinin} = (U \times V)/C$
(U: nồng độ creatinin/nước tiểu, V thể tích nước tiểu/phút, C: nồng độ creatinin máu).

4.4.4. Chuyển hóa methionin thành S-adenosyl methionin (SAM):

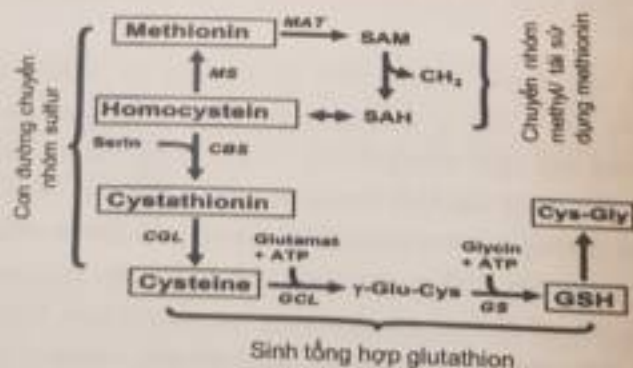
- S-adenosyl methionin là dạng hoạt hóa của methionin. Khi methionin gắn với ATP qua lưu huỳnh của gốc R, liên kết giữa nhóm CH_3 - S- trở thành liên kết giàu năng lượng và $-\text{CH}_3$ dễ dàng tách ra cung cấp methyl cho những cơ chất cần methyl hóa (ví dụ: trong chuyển hóa lipid giúp chuyển hóa ethanolamin thành cholin hay noradrenalin thành adrenalin; trong chuyển hóa acid nucleic: methyl hóa sợi ADN mới được sinh tổng hợp). SAM là chất cung cấp nhóm $-\text{CH}_3$ chủ yếu cho cơ thể.



Hình 13.32. Sự tổng hợp methionin và S-adenosyl methionin

Cơ thể không tổng hợp được homocystein, nên methionin là acid amin thiết yếu phải đưa vào từ thức ăn.

- Quá trình thoái hóa methionin cũng là quá trình tạo cystein trong cơ thể. Cystein tham gia vào sinh tổng hợp protein và tripeptid glutathion.



Hình 13.33. Sơ đồ chuyển hóa methionin

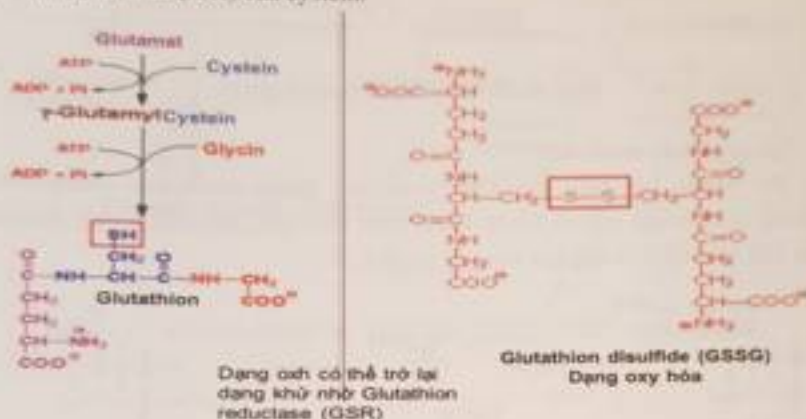
4.4.5. Sự tạo thành glutathion tại gan

Glutathion là tripeptid được tổng hợp từ 3 acid amin: Glu, Cys và Gly, qua 2 bước.

Bước 1: glutamat tác dụng với cystein tạo thành γ -glutamylcystein

Bước 2: γ -glutamylcystein tác dụng với glycine tạo thành glutathion.

Glutathion tồn tại dưới 2 dạng: dạng khử còn được viết tắt là GSH và dạng oxy hóa GSSG. Glutathion dạng khử có khả năng trung hòa điện tích các gốc tự do bằng cách cho H^+ từ nhóm thiol ($-SH$) của cystein.



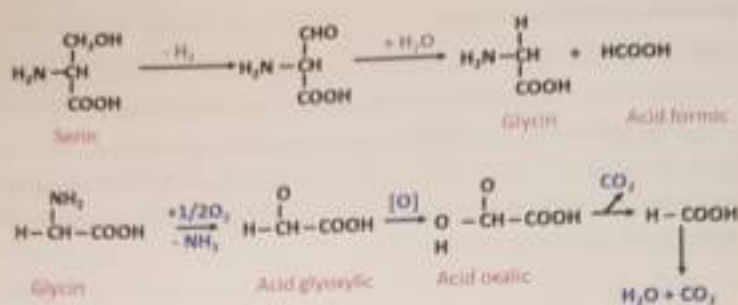
Hình 13.34. Tổng hợp glutathion – dạng khử và dạng oxy hóa

Nhờ cấu tạo đặc biệt (dạng khử dễ dàng cho H^+), glutathion tham gia vào hệ thống oxy hóa khử, chống lại tác nhân oxy hóa có khả năng gây độc cho tế bào và cơ thể. Sau khi cho H^+ , glutathion ở dạng oxy hóa, tạo liên kết disulfide giữa 2 cystein, không còn khả năng khử độc, nó cần các đương lượng khử như NADPH, H^+ (sản phẩm của con đường chuyển hóa pentose phosphat) cung cấp hydro để trở lại dạng khử. Trong bệnh lý di truyền, nếu đứa trẻ thiếu enzym G_6PD , chuyển hóa glucose trong hồng cầu không đi theo con đường pentose phosphat được, kết quả là không tạo ra NADPH, H^+ cần thiết để chuyển glutathion dạng oxy hóa thành dạng khử được và glutathion không thể khử độc các gốc tự do trong hồng cầu (như sản phẩm chuyển hóa H_2O_2) dẫn đến tán huyết do vỡ hồng cầu. Hiện nay, xét nghiệm tìm đột biến gen G_6PD đã được triển khai như một xét nghiệm tầm soát trước sinh và cho trẻ sơ sinh.

4.4.6. Chuyển hóa glycine và serin

- Tạo glycine:

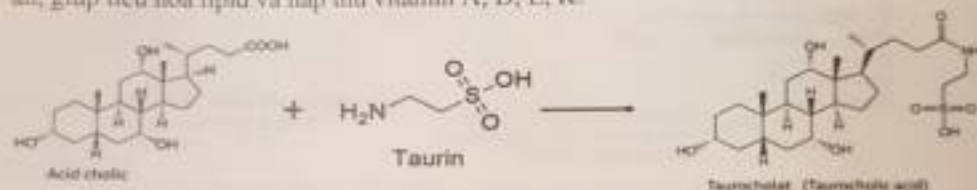
Ở gan, serin có thể chuyển hóa thành glycine, glycine tham gia các quá trình liên quan đến tổng hợp acid mật, creatinin, hem, base purin, glutathion.



Hình 13.35. Chuyển hóa serin và glycin.

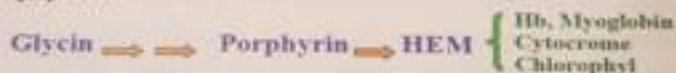
- *Tạo acid mật, muối mật:*

Vì dụ: taurin kết hợp với acid cholic tạo thành muối mật taurocholat hay taurocholic acid. Muối mật có trong thành phần dịch mật, tiết xuống ruột sau các bữa ăn, giúp tiêu hóa lipid và hấp thu vitamin A, D, E, K.

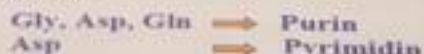


Hình 13.36. Tổng hợp taurocholat

- *Tạo porphyrine:*

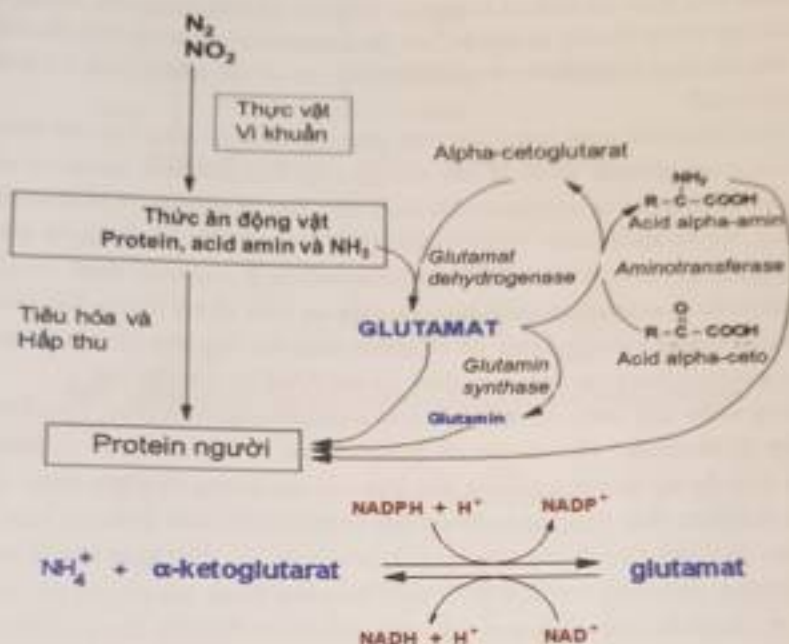


- *Tạo purine và pyrimidin:*



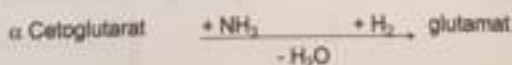
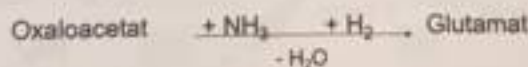
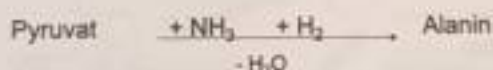
5. TỔNG HỢP ACID AMIN Ở NGƯỜI

Là quá trình gắn nhóm amin vào sườn hydrocarbon tương ứng, như vậy để tổng hợp acid amin cần có nhóm $-\text{NH}_2$ và khung hydrocarbon. Tổng hợp acid amin ở người thực chất là quá trình ngược lại với thoái hóa acid amin (ngược lại với khử amin oxy hóa). Nhóm amin có nguồn ngoại sinh (từ thức ăn: vi sinh vật, thực vật, động vật), sau đó được sử dụng tạo acid amin mới dưới dạng nhóm amin của glutamin hoặc glutamat. Khung hydrocarbon lấy từ sản phẩm chuyển hóa trung gian.



Hình 13.37. Tổng hợp glutamat từ nhóm amin ngoại sinh và sườn carbon alpha-cetonic acid.

- Tổng hợp acid amin nhờ phản ứng amin hóa (ngược với khử amin) đối với acid α -cetonic. Ví dụ:

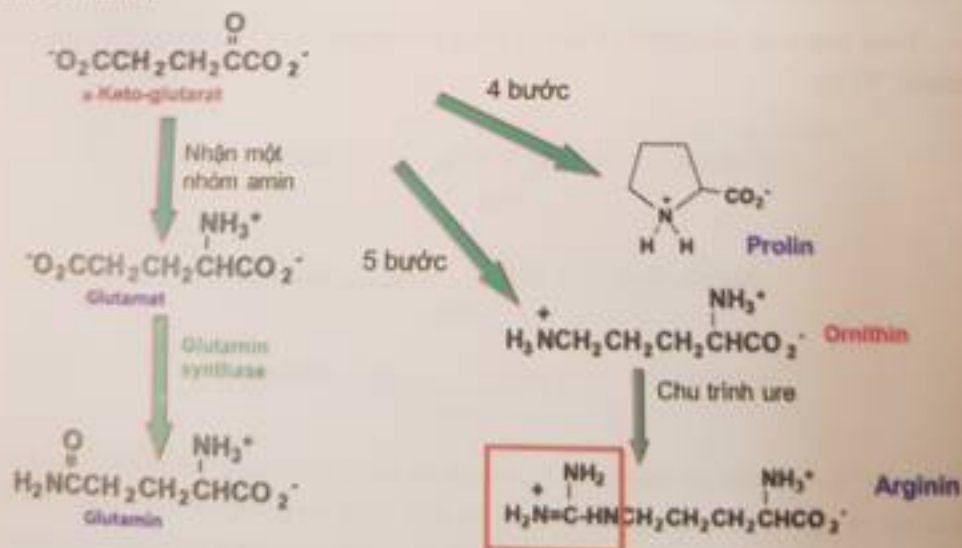


Thực vật và vi khuẩn có khả năng tổng hợp tất cả 20 acid amin cơ bản, động vật có xương sống và người thì không. Người chỉ có khả năng tổng hợp 10 acid amin từ các acid amin khác hoặc từ sườn carbon của các sản phẩm chuyển hóa trung gian của glucid và lipid gọi là acid amin không cần thiết phải đưa vào từ thức ăn. Còn lại 10 acid amin cơ thể không tổng hợp được, thuộc nhóm acid amin cần thiết phải bổ sung từ thức ăn.

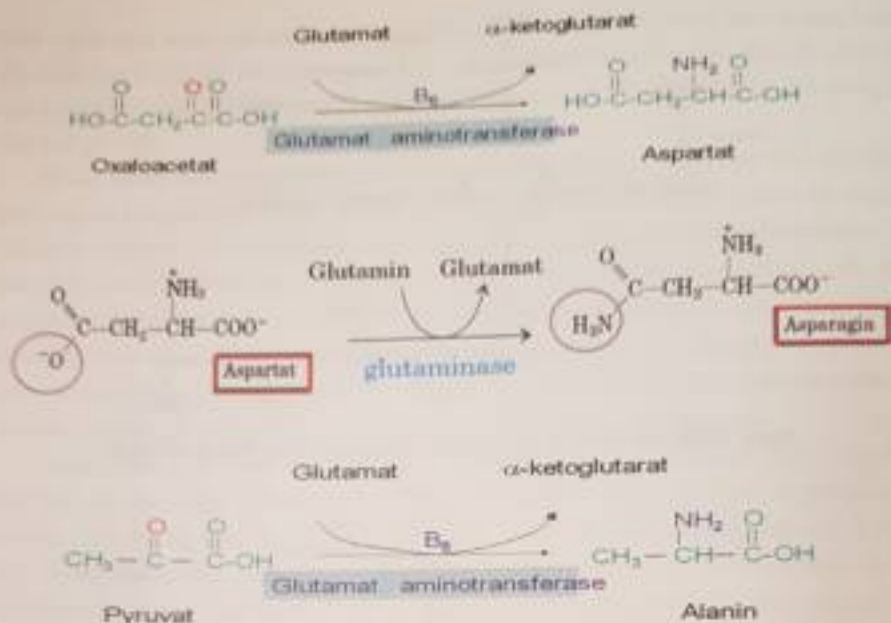
Khái niệm acid amin cần thiết và không cần thiết, có thể hiểu trong dinh dưỡng học là cần thiết hay không bổ sung từ thức ăn, còn tất cả 20 acid amin cơ bản đều cần thiết cho quá trình sinh tổng hợp protein và quá trình sống của cơ thể. (Xem bảng 3.1 trong bài Hóa học protid)

Trong nhóm acid amin không cần thiết, glutamat được tái tổng hợp nhờ gắn nhóm amin vào α -ketoglutarat, và nó là tiền chất để tổng hợp glutamin, prolin và arginin. Alanin và aspartat (kể cả asparagin) đều được tổng hợp từ pyruvat và oxaloacetat, qua phản ứng chuyển nhóm amin. Mạch hydrocarbon của serin thì lại có nguồn gốc từ 3-phosphoglycerat. Serin là tiền chất của glycine; carbon β của serin được chuyển qua tetrahydrofolat. Ở vi khuẩn, cystein được tổng hợp từ serin và lưu huỳnh (sản phẩm khử nhóm sulfat từ môi trường). Động vật có xương sống thì tổng hợp cystein từ methionine và serin qua hàng loạt phản ứng có sự tham gia của SAM và cystathionin.

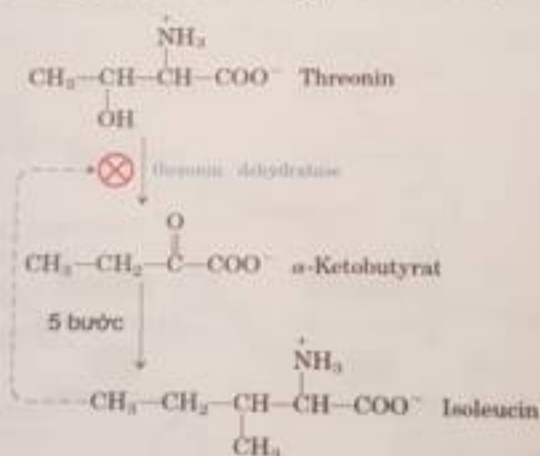
Trong nhóm acid amin cần thiết, các acid amin có vòng thơm (Phe, Tyr, Trp) được tổng hợp từ chorismat. Phosphoribosyl pyrophosphat là tiền chất của tryptophan và histidin. Con đường tổng hợp histidin liên quan với con đường tổng hợp purin. Tyrosin cũng có thể được tổng hợp qua hydroxyl hóa phenylalanin (nên nó được xem là acid amin bán cần thiết). Con đường tổng hợp các acid amin cần thiết khác khá là phức tạp. Thông thường, sinh tổng hợp acid amin được điều hòa thông qua cơ chế ức chế dị lập thể ngược (sản phẩm cuối cùng quay trở lại ức chế enzyme đầu tiên của quá trình); trong nhiều con đường sinh tổng hợp acid amin quá trình điều hòa thường là phối hợp chặt chẽ với nhau.



Hình 13.38. Tổng hợp các acid amin từ α -ketoglutarat



Hình 13.41. Sinh tổng hợp acid amin thông qua phản ứng chuyển nhóm amin

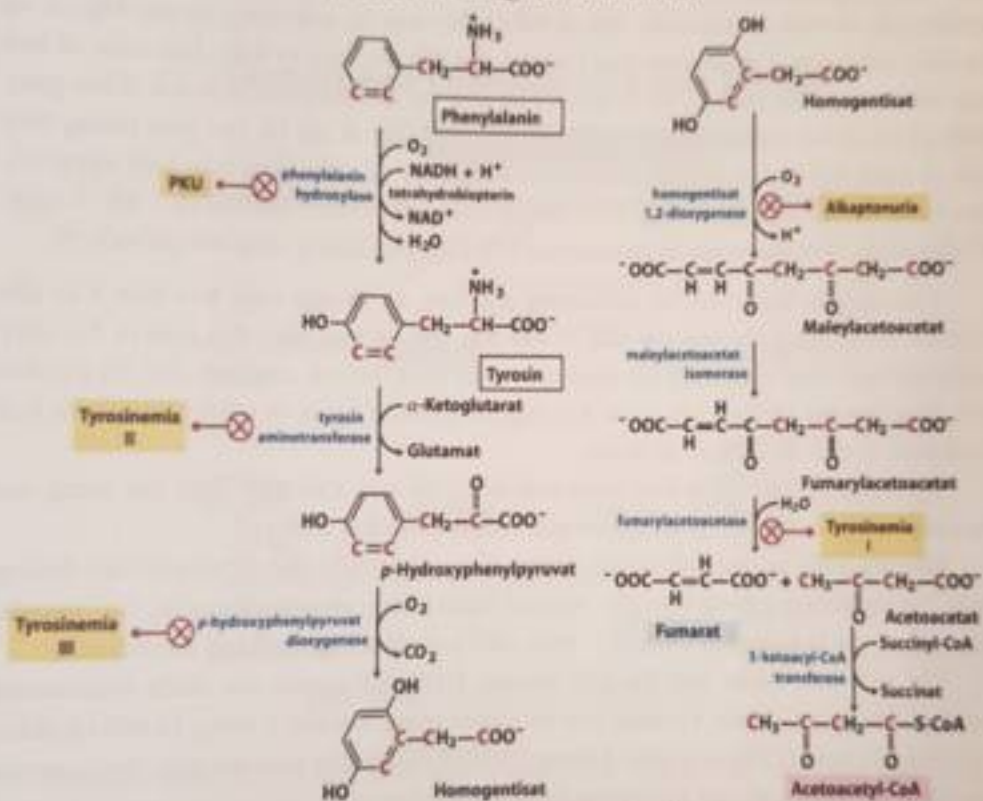


Hình 13.42. Điều hòa ức chế dị lập thể ngược trong sinh tổng hợp isoleucine

6. BỆNH LÝ DI TRUYỀN LIÊN QUAN RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA ACID AMIN

Chuyển hóa acid amin cũng như chuyển hóa các sinh chất khác của cơ thể bao gồm 3 con đường chính: thoái hóa, tổng hợp và tái sử dụng. Trong 3 con đường chuyển hóa

đó, hầu hết các phản ứng đều có sự xúc tác của enzym. Enzym bản chất cũng là protein, trình tự acid amin của enzym được quy định bởi trình tự nucleotid trên ADN. Rối loạn chuyển hóa acid amin liên quan chặt chẽ tới khả năng sinh tổng hợp enzym của cơ thể, một cách gián tiếp liên quan đến gen. Thường các bệnh lý di truyền là hiếm gặp, khởi phát sớm, tuy nhiên nếu được chẩn đoán sớm thì khả năng duy trì cuộc sống cho bệnh nhân là hoàn toàn có thể. Phần này sẽ giới thiệu một vài bệnh lý di truyền liên quan đến chuyển hóa acid amin đã được biết đến và nghiên cứu khá rõ.



Hình 13.43. Các bệnh lý di truyền liên quan chuyển hóa acid amin.

1. Bệnh phenylketon niệu (PKU): do thiếu enzym phenylalanin hydroxylase
2. Bệnh tăng tyrosin máu kiểu II: do thiếu enzym tyrosin aminotransferase
3. Bệnh tăng tyrosin máu kiểu III: do thiếu enzym p-hydroxyphenylpyruvat dioxygenase
4. Bệnh alcapton niệu (Alkaptonuria): thiếu homogentisat 1,2-dioxygenase
5. Bệnh tăng tyrosin máu kiểu I: thiếu fumarylacetoacetase
6. Bệnh thiếu enzym BCKAD (Branched-chain ketoacid dehydrogenase): maple syrup urine disease.

6.1. Bệnh lý tăng tyrosin trong máu (tyrosinemia): là bệnh di truyền khi con đường chuyển hóa tyrosin bị gián đoạn tại nhiều bước, tyrosin có trong thành phần cấu tạo của hầu hết protein. Nếu không được điều trị, tyrosin và sản phẩm chuyển hóa trung gian của nó sẽ tích tụ lại trong mô và cơ quan dẫn đến vấn đề sức khỏe nghiêm trọng. Có 3 loại bệnh lý tăng tyrosin máu (loại I, II và III), phân biệt bởi triệu chứng và nguyên nhân di truyền. Tăng tyrosin máu loại I là bệnh nặng nhất, dấu hiệu và triệu chứng xuất hiện vài tháng sau sinh. Trẻ sơ sinh chậm tăng cân do không hấp thụ được, thức ăn giàu protein gây ỉa mửa và tiêu chảy. Trẻ có biểu hiện vàng da, mắt trắng, có mùi bắp cải và ỉa chảy màu cam. Tyrosinemia loại I có thể dẫn đến suy gan và thận, làm mềm và làm suy yếu xương (còi xương), và tăng nguy cơ ung thư gan (ung thư biểu mô tế bào gan). Một số trẻ bị ảnh hưởng có khủng hoảng thần kinh lặp đi lặp lại bao gồm những thay đổi về trạng thái tinh thần, giảm cảm giác ở cánh tay và chân (đau thần kinh ngoại vi), đau bụng và suy hô hấp. Những cuộc khủng hoảng này có thể kéo dài từ 1 đến 7 ngày. Không được điều trị, trẻ em bị tyrosinemia loại I thường không sống sót qua tuổi 10.

Tyrosinemia loại II có thể ảnh hưởng đến mắt, da và phát triển tâm thần. Các dấu hiệu và triệu chứng thường bắt đầu từ khi còn nhỏ và bao gồm đau mắt và đỏ, chảy nước mắt quá mức, nhạy cảm bất thường với ánh sáng (sợ ánh sáng), da dày lên gây đau trên lòng bàn tay và lòng bàn chân. Khoảng 50% những người bị bệnh tyrosinemia loại II có một số mức độ khuyết tật trí tuệ.

Tyrosinemia loại III là loại hiếm nhất trong ba loại. Các tính năng đặc trưng của loại này bao gồm khuyết tật trí tuệ, co giật và mất cân bằng dinh dưỡng.

Khoảng 10% trẻ sơ sinh tạm thời tăng nồng độ tyrosin (bệnh tyrosin máu thoáng qua). Trong những trường hợp này, nguyên nhân không phải là di truyền. Các nguyên nhân rất có thể là thiếu hụt vitamin C hoặc men gan chưa trưởng thành do sinh non.

Tần suất mắc bệnh: trên thế giới khoảng 1/100.000 người, tuy nhiên tyrosinemia loại I phổ biến ở Quebec, Canada, nơi nó xảy ra trong khoảng 1 trong 16.000 cá nhân. Tyrosinemia type II xảy ra ở dưới 1 trong 250.000 người trên toàn thế giới. Tyrosinemia loại III là rất hiếm; chỉ một vài trường hợp đã được báo cáo.

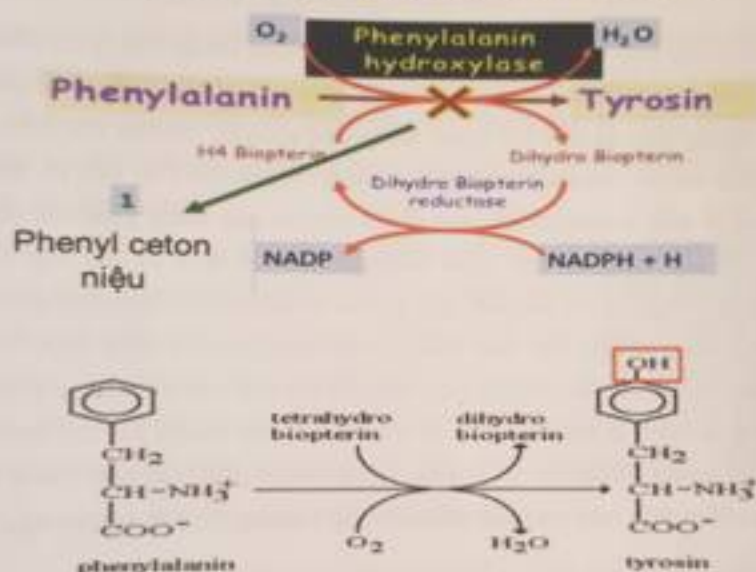
Là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường.

6.2. Phenylketon niệu (Phenylketonuria – PKU)

Phenylketonuria là chứng rối loạn về chuyển hóa phenylalanin (Phe) thành tyrosin (Tyr) do thiếu hụt enzym phenylalanin hydroxylase. Tyrosin là tiền chất quan trọng để sản xuất serotonin, các catecholamin (chất dẫn truyền thần kinh), hormon tuyến giáp và melanin.

Người bị bệnh này phải kiểm soát lượng Phe trong thức ăn được đưa vào để ngăn ngừa sự tích tụ của phenylalanin trong cơ thể. Bệnh nếu không được phát hiện và điều trị sớm (ngay từ những tuần đầu của thai kỳ) sẽ có nồng độ Phe trong máu rất cao (> 20mg/dl và tích tụ phenylketon), dẫn đến sự chậm phát triển trí tuệ, ảnh hưởng hệ thần kinh nghiêm trọng và một số vấn đề y tế khác. Tuy nhiên, với một chế độ dinh dưỡng đặc biệt (không có Phe và được bổ sung đầy đủ Tyr) và được áp dụng sớm, nghiêm ngặt thì những đứa trẻ bị bệnh vẫn có thể phát triển và có tuổi đời bình thường.

Chuyển hóa Phenylalanin thành Tyrosin



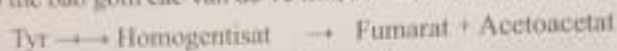
Hình 13.44. Chuyển hóa Phe thành Tyr.

Nguyên nhân là do đột biến gen PAH (NST 12q22-24), mã hóa cho enzym phenylalanin hydroxylase, làm giảm hoạt tính của enzym. PAH enzym thường hoạt động cùng với tetrahydro bioterin (BH4) để chuyển hóa Phe thành Tyr.

PKU là một loại bệnh thuộc nhóm bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, bệnh chuyển hóa đơn gen ở người, trong đó gen bệnh là gen quy định việc tổng hợp nên enzym. Tùy theo tính chất nặng hay nhẹ của các gen bị đột biến mà enzym tương ứng có thể không tổng hợp được hay có được tổng hợp nhưng không đảm bảo chất lượng do bị giảm hoạt tính xúc tác. Khi đó, Tyr trở thành acid amin cần thiết phải bổ sung từ thức ăn, Phe tăng cao trong máu, phenyllactic và phenylacetic tăng cao trong nước tiểu. Tần suất: 1:20.000 trẻ sơ sinh (có thể giao động tùy vùng lãnh thổ).

6.3. Alcapton niệu (alkaptonuria)

Alkaptonuria là một tình trạng di truyền khiến nước tiểu chuyển sang màu đen khi tiếp xúc với không khí. Ochronosis, sự tích tụ của các sắc tố tối trong các mô liên kết như sụn và da, cũng là đặc trưng của chứng rối loạn này. Sắc tố màu đen-xanh này thường xuất hiện sau 30 tuổi. Những người bị nhiễm độc niệu thường phát triển viêm khớp, đặc biệt là ở cột sống và khớp lớn, bắt đầu ở tuổi trưởng thành sớm. Các tính năng khác của tình trạng này có thể bao gồm các vấn đề về tim, sỏi thận và sỏi tuyến tiền liệt.



Homogentisat oxidase

Đột biến trong gen HGD gây ra alkaptonuria. Gen HGD liên quan đến sinh tổng hợp enzym homogentisate oxidase. Enzym này giúp phá vỡ các acid amin phenylalanin và tyrosin, những đơn vị cấu tạo quan trọng của protein. Những đột biến trong gen HGD làm giảm vai trò của enzym trong quá trình chuyển hóa Phe và Tyr. Kết quả, một chất được gọi là acid homogentisic, sản phẩm chuyển hóa trung gian của phenylalanin và tyrosin, tích lũy trong cơ thể. Acid homogentisic dư thừa và các hợp chất có liên quan lắng đọng trong các mô liên kết, gây sụn và da sẫm màu. Theo thời gian, sự tích tụ chất này trong khớp sẽ dẫn đến viêm khớp. Acid homogentisic cũng được bài tiết trong nước tiểu, làm cho nước tiểu chuyển sang màu tối khi tiếp xúc với không khí.

Đây cũng là bệnh di truyền hiếm, di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường với tần suất 1/250.000 người (thậm chí 1/1 triệu). Alkaptonuria phổ biến hơn ở một số khu vực nhất định của Slovakia (nơi có tỷ lệ mắc khoảng 1 trong 19.000 người) và ở Cộng hòa Dominica.

6.4. Thiếu enzym BCKAD (Branched-chain ketoacid dehydrogenase): còn gọi là bệnh "maple syrup urine disease" (bệnh tiểu đường si rô).

Bệnh nước tiểu dạng đường si rô là một rối loạn di truyền trong đó cơ thể không thể chuyển hóa acid amin có gốc R phân nhánh (leucin, isoleucin, valin) một cách chính xác. Tình trạng này được đặt tên từ mùi thơm đặc trưng của nước tiểu của trẻ bị ảnh hưởng. Nó cũng được đặc trưng bởi ăn kém, nôn mửa, thiếu năng lượng (thờ ơ), chuyển động bất thường và phát triển chậm. Nếu không được điều trị, có thể dẫn đến co giật, hôn mê và tử vong.

Bệnh nước tiểu dạng si rô thường được phân loại theo các dấu hiệu và triệu chứng của nó. Dạng bệnh phổ biến và nghiêm trọng nhất là loại cổ điển, gặp ngay sau khi sinh.

Các dạng biến thể của bệnh gặp ở thời thơ ấu và thường nhẹ hơn, nhưng chúng vẫn dẫn đến chậm phát triển và các vấn đề sức khỏe khác nếu không được điều trị.

Nguyên nhân là do thiếu enzym khử hydro của dạng ceton acid có mạch hydrocarbon phân nhánh, BCKAD (Branched-chain ketoacid dehydrogenase). Các đột biến ở các gen BCKDHA, BCKDHB và DBT có thể gây ra bệnh thiếu enzym BCKAD. Ba gen này liên quan đến sinh tổng hợp các protein hoạt động cùng nhau trong một phức hợp enzym. Phức hợp protein là rất cần thiết để phá vỡ các acid amin leucin, isoleucin, và valin, có mặt trong nhiều loại thực phẩm, đặc biệt là các loại thực phẩm giàu protein như sữa, thịt và trứng.

Các đột biến ở bất kỳ một trong ba gen này làm giảm hoặc loại bỏ chức năng của phức hợp protein, ngăn ngừa sự phân hủy bình thường của leucin, isoleucin và valin. Kết quả, các acid amin và các sản phẩm phụ của chúng tích tụ trong cơ thể. Bởi vì các chất này độc hại đối với não và các cơ quan khác, sự tích tụ của chúng dẫn đến các vấn đề sức khỏe nghiêm trọng.

Các nhà khoa học đang quan tâm nghiên cứu các gen khác (gen panel) liên quan đến cùng một phức hợp protein có thể cũng liên quan đến bệnh tiểu đường si rô.

Đặc điểm cận lâm sàng: tăng leucin, isoleucin và valin (acid amin có nhánh) trong huyết tương và trong nước tiểu. Xuất hiện các dạng oxo-acid bất thường/nước tiểu (mùi lạ). Điều trị: nhanh chóng làm giảm leucin và các acid amin phân nhánh khác. Cung cấp đủ năng lượng, các thực phẩm dinh dưỡng không chứa acid amin phân nhánh cho trẻ.

6.5. Tầm soát trước sinh và sơ sinh các bệnh di truyền

- **Sàng lọc sơ sinh:** Sàng lọc trẻ sơ sinh là thực hành thử nghiệm tất cả các em bé trong những ngày đầu đời vì một số rối loạn và điều kiện nào đó có thể cản trở sự phát triển bình thường của chúng. Thử nghiệm này là bắt buộc trong mọi tiểu bang ở Mỹ và thường được thực hiện trước khi em bé rời khỏi bệnh viện. Các điều kiện bao gồm trong tầm soát trẻ sơ sinh có thể gây ra các vấn đề sức khỏe nghiêm trọng bắt đầu từ giai đoạn trứng nước hoặc thời thơ ấu. Phát hiện và điều trị sớm có thể giúp ngăn ngừa các khuyết tật về trí tuệ và thể chất và các bệnh đe dọa tính mạng.

Các xét nghiệm trong sàng lọc trẻ sơ sinh khác nhau tùy từng tiểu bang ở Mỹ. Hầu hết các tiểu bang kiểm tra tất cả các điều kiện được chỉ định bởi Cơ quan Quản lý Tài nguyên và Dịch vụ sức khỏe (HRSA). Các test này bao gồm phenylketonuria (PKU), xơ nang, bệnh hồng cầu hình liềm, bệnh tim bẩm sinh quan trọng, mất thính giác và những bệnh khác. Một số tiểu bang kiểm tra các rối loạn bổ sung ngoài những bệnh này.

Hầu hết các xét nghiệm tầm soát trẻ sơ sinh là những bệnh di truyền có thể gây ra vấn đề sức khỏe nghiêm trọng nếu điều trị không được bắt đầu ngay sau khi sinh. Việc xác định và quản lý kịp thời các bệnh lý này có thể ngăn ngừa các biến chứng đe dọa tính mạng. Ví dụ: bệnh PKU nếu được phát hiện sớm, với một chế độ dinh dưỡng đặc biệt (không có Phe và được bổ sung đầy đủ Tyr) và được áp dụng sớm, nghiêm ngặt thì những đứa trẻ bị bệnh vẫn có thể phát triển và có tuổi đời bình thường.

- **Sàng lọc trước sinh:** Thử thai trước khi sinh. Thử nghiệm trước khi sinh được sử dụng để phát hiện những thay đổi về gen hoặc nhiễm sắc thể của thai nhi trước khi sinh. Loại xét nghiệm này được cung cấp trong thời gian mang thai nếu có nguy cơ gia tăng rằng em bé sẽ bị rối loạn về di truyền hoặc nhiễm sắc thể. Trong một số trường hợp, xét nghiệm trước khi sinh có thể làm giảm sự không chắc chắn của một cặp vợ chồng hoặc giúp họ đưa ra quyết định về việc mang thai. Tuy nhiên, nó không thể xác định tất cả các rối loạn di truyền có thể có và dị tật bẩm sinh. G₆PD là một xét nghiệm về gen có thể được làm trong sàng lọc trước sinh.



Hình 13.45. Lấy 1 giọt máu gót chân em bé làm sàng lọc sơ sinh

Tóm lại, chuyển hóa acid amin và protein là các quá trình biến đổi protein và acid amin từ thức ăn đưa vào hay các protein giả yếu hết chức năng trong cơ thể tạo thành những sản phẩm có vai trò sinh học nhất định hoặc để đào thải ra ngoài. Hiểu được các quá trình biến đổi đó (thực chất là các phản ứng hóa học xảy ra trong điều kiện sinh lý của tế bào hay cơ thể) giúp chúng ta đánh giá được tình trạng bình thường của cơ thể hay một số bệnh lý liên quan.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Enzym nào sau đây hoạt động ở pH 1-2?

- A. Trypsin
- B. Pepsin
- C. Trypsinogen
- D. Pepsinogen

2. Sản phẩm khử carboxyl oxy hóa của Trp là gì?

- A. Serotonin
- B. Epinephrin
- C. Histamin
- D. Melanin

3. GABA là chất gì?

- 1. Là chất dẫn truyền thần kinh
- 2. Là sản phẩm khử amin oxy hóa của glutamat
- 3. Là sản phẩm khử carboxyl oxy hóa của glutamat
- 4. Là sản phẩm đào thải
- 5. Là sản phẩm chuyển hóa sườn carbon của glutamat

Chọn tập hợp đúng:

- A. 1,2
- B. 1,3
- C. 3,4
- D. 3,5

4. Nhóm amin của acid amin được tách ra dưới dạng nào sau đây?

- A. NH_2
- B. NH_3^+
- C. NH_4^+
- D. NH

5. Histamine là sản phẩm chuyển hóa chuyên biệt của acid amin nào sau đây?

- A. Histidin
- B. Phenylalanin
- C. Tyrosin
- D. Prolin

6. Glutamat dehydrogenase hoạt động mạnh ở pH bao nhiêu?

- A. 1,2
- B. 4,6

C. 7.3

D. 10.2

7. Phát biểu nào sau đây đúng khi nói về alpha cetoglutarat ?

1. Là chất vận chuyển nhóm amin
2. Là chất vận chuyển nhóm carboxyl
3. Là sản phẩm khử carboxyl của glutamat
4. Là sản phẩm khử amin của glutamat
5. Là oxoglutarat
6. Là oxaloacetat

Chọn tập hợp đúng:

A. 1, 4, 5

B. 1,3,5

C. 1,4,6

D. 1,3,6

8. Phát biểu nào sau đây đúng về amoniac (NH_3)?

1. Được tạo thành ở các mô
2. Được tạo thành ở gan
3. Được tạo thành ở ruột
4. Độc đối với cơ thể
5. Gắn albumin để vận chuyển trong máu
6. Vận chuyển trong máu dưới dạng glutamin

Chọn tập hợp đúng:

A. 1,4,6

B. 2,4,6

C. 1,3,5

D. 2,3,5

9. Trong chu trình urê, ornithin đóng vai trò gì?

- A. Cung cấp nhóm -C=O cho phân tử urê
- B. Cung cấp nitơ cho phân tử urê
- C. Làm khung để gắn carbamyl phosphat
- D. Làm khung để gắn aspartate

10. Liên quan đến rối loạn chuyển hóa chu trình urê, bệnh lý di truyền nào được xem là nặng nhất?

- A. Tăng amoniac máu kiểu I
- B. Tăng amoniac máu kiểu II
- C. Tăng citruline máu và nước tiểu
- D. Tăng arginosuccinat máu và nước tiểu