



CHUYỂN HÓA LIPID



MỤC TIÊU

1. Trình bày được quá trình tiêu hóa và hấp thu lipid.
2. Trình bày được quá trình thoái hóa và tổng hợp bình thường của các chất lipid căn bản trong cơ thể.
3. Phân biệt được vai trò và cấu trúc của các loại lipoprotein máu.



ĐẠI CƯƠNG

Trong cơ thể, lipid gồm các dạng:

- ✓ Lipid dự trữ
- ✓ Lipid màng
- ✓ Lipid vận chuyển (lipid hòa tan)



ĐẠI CƯƠNG

LIPID DỰ TRỮ

- ✓ Chủ yếu là **TG** → cấu tạo lớp mỡ dưới da, lớp mỡ bao quanh một số cơ quan (bảo vệ cơ thể, tích trữ và cung cấp năng lượng).
- ✓ Lượng lipid dự trữ thay đổi theo chế độ ăn, hoạt động thể lực và theo tuổi. Khi ăn thừa → mỡ dự trữ tăng. Khi đói ăn → oxy hóa mỡ để cung cấp năng lượng.
- ✓ Mỡ dự trữ **>30% P** là yếu tố nguy cơ đối với bệnh lý tiểu đường, tim mạch, xương khớp. Sự phân bố mỡ dự trữ có liên quan đến bệnh tật.

ĐẠI CƯƠNG

LIPID MÀNG

- ✓ Chủ yếu: phospholipid, cholesterol, glycolipid
→ cấu trúc màng tế bào, màng bào quan
- ✓ Lipid màng có tỷ lệ không thay đổi, **chiếm 10% trọng lượng khô của tổ chức.**

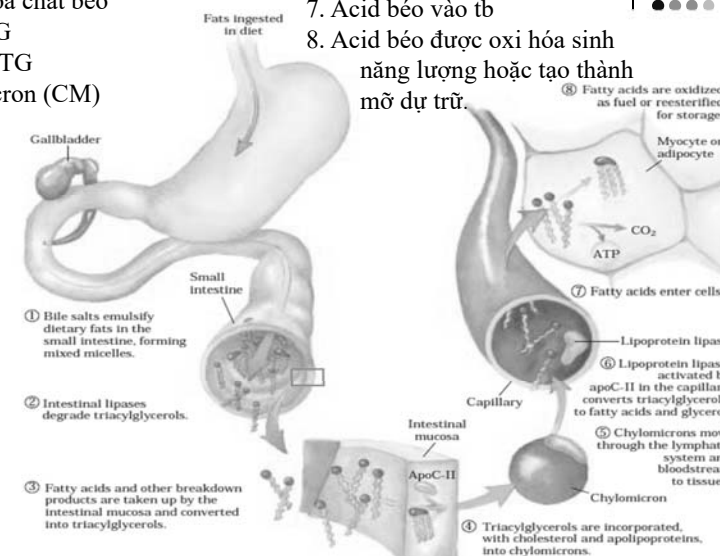
LIPID VẬN CHUYỂN (LIPID HÒA TAN)

- ✓ Lipid vận chuyển trong máu dưới dạng kết hợp protein: AB-albumin, lipoprotein, hormon steroid-protein mang.

Tiêu hóa và hấp thu lipid

1. Nhũ tương hóa chất béo
2. Thủy phân TG
3. Tái tổng hợp TG
4. Tạo chylomicron (CM)

7. Acid béo vào tb
8. Acid béo được oxy hóa sinh năng lượng hoặc tạo thành mỡ dự trữ.



5. CM lưu thông trong máu đến mô
6. LP lipase thủy phân CM

HẤP THU LIPID

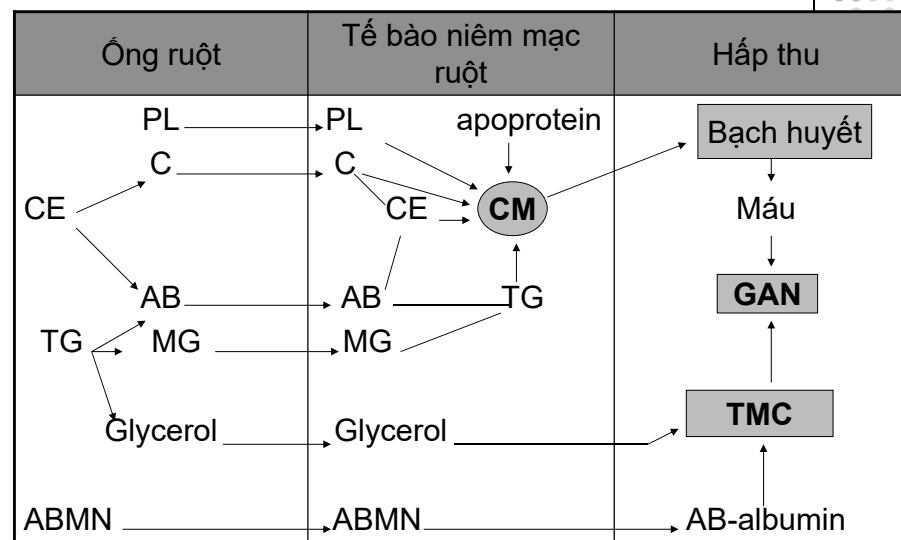
Hỗn hợp các sản phẩm thủy phân không hoàn toàn được hấp thu qua màng ruột:

- ✓ Glycerol và ABMN: qua TMC đến gan
- ✓ ABMD, MG, DG: làm nguyên liệu tái tổng hợp TG ở 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) → chylomicron → mạch bạch huyết → gan

AB = acid béo

MG = monoglycerol, DG = Diglycerol

HẤP THU LIPID



CHUYỂN HÓA ACID BÉO

THOẢI HÓA ACID BÉO

- Trước tiên là hoạt hóa AB thành dạng hoạt động acyl CoA ở bào tương.
- Sau khi hoạt hóa, acyl CoA được chuyển từ bào tương vào trong ty thể để β oxy hóa.
- Mỗi lần β oxy hóa cắt ra một mẫu 2C dưới dạng acetyl CoA, acetyl CoA tiếp tục vào chu trình acid citric để tạo năng lượng



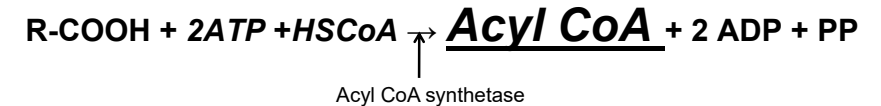
Thoải hóa AB bão hòa có số carbon chẵn



❖Hoạt hóa acid béo

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

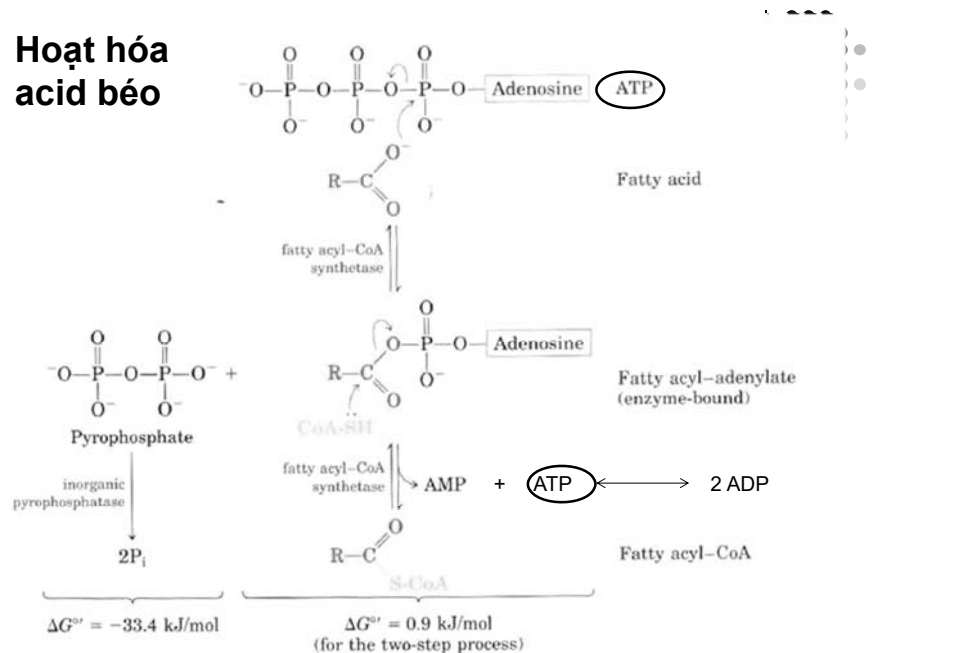
Phản ứng tổng quát:



- Enzym Acyl CoA synthetase (thiokinase) có nhiều ở màng ngoài ty thể và hệ lưới nội bào.
- Có nhiều loại Acyl CoA synthetase đặc hiệu cho từng loại AB mạch ngắn, trung bình và dài

When it is not attached to an acyl group, it is usually referred to as 'CoASH' or 'HSCoA'

Hoạt hóa acid béo



❖ Vận chuyển acid béo vào trong ty thể

- Các acid béo mạch ngắn (ABMN) (4 – 10C) qua màng ty thể dễ dàng
- Acid béo mạch dài (ABMD) (>12C) được vận chuyển nhờ hệ thống carnitin và enzym carnitin acyl transferase (CAT)
- Carnitin este hóa với acid béo tạo thành acyl carnitin và giải phóng HSCoA dưới xúc tác của carnitin acyl transferase I (màng ngoài ty thể)
- Gốc acyl trong acyl carnitin chuyển đến Coenzym A (trong ty thể) dưới tác dụng của enzym carnitin acyl transferase II để tạo thành acyl CoA và giải phóng carnitin.



Quá trình vận chuyển AB qua màng ty thể:

| Tế bào chất | Màng ty thể | Trong ty thể |
|------------------------|-------------------|---------------------------|
| ABMN ABMD → AcylCoA | Carnitin CAT I | ABMN AcylCoA CAT II |
| HSCoA | Acyl Carnitin | HSCoA |

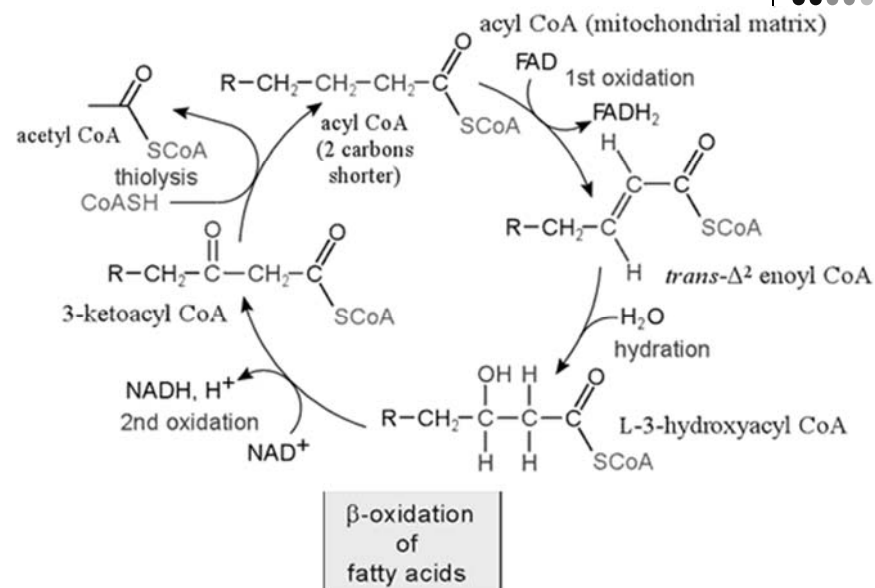
CAT I (carnitin acyl transferase I)
CAT II (carnitin acyl transferase II)

QUÁ TRÌNH β OXY HÓA

- Luôn xảy ra ở carbon β kể từ đầu có nhóm carboxyl
- Một lần β 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 bị cắt hoàn toàn thành acetyl CoA.



QUÁ TRÌNH β OXY HÓA

- ✓ Bốn phản ứng trên được lặp lại nhiều lần cho đến khi acyl CoA ban đầu được chặt hoàn toàn thành các mẫu acetyl CoA
- ✓ Số phân tử ATP tạo thành khi oxy hóa hoàn toàn 1 phân tử AB có số C chẵn (2n) tính theo công thức:

$$\text{Số ATP} = [5(n-1) + 12n] - 2 = 17n - 7$$

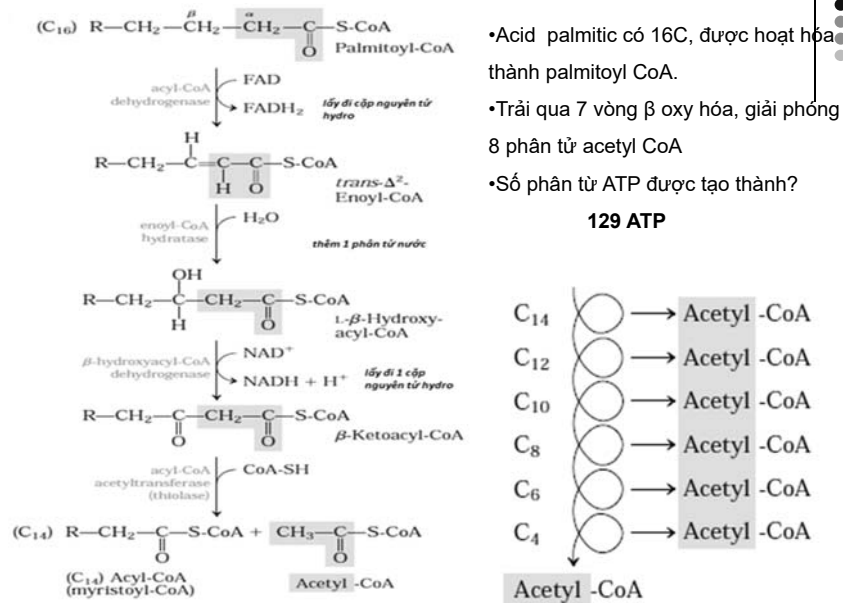
trong đó:

n: phân tử acetyl CoA oxh cho 12n ATP

n-1: vòng β oxh cho 5(n-1) ATP

trừ 2ATP dùng cho quá trình hoạt hóa AB

Quá trình β oxy hóa acid palmitic 16C

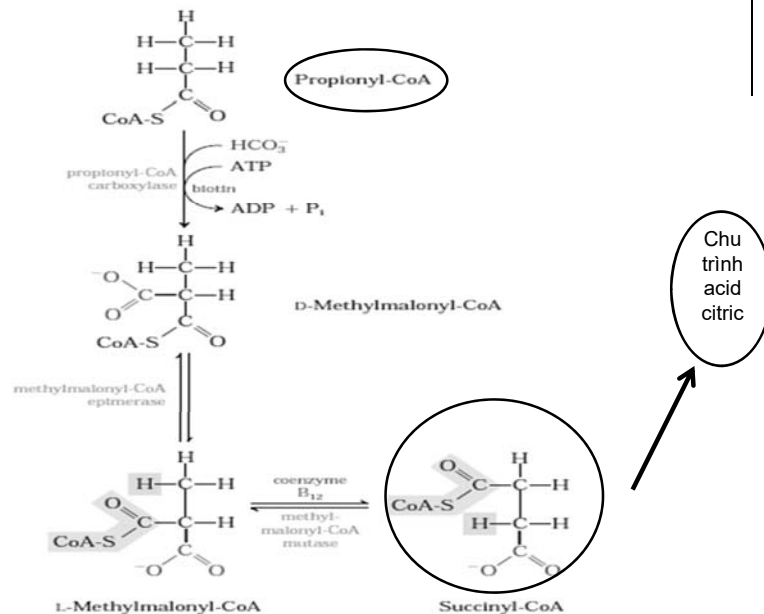


- Acid palmitic có 16C, được hoạt hóa thành palmitoyl CoA.
- Trải qua 7 vòng β oxy hóa, giải phóng 8 phân tử acetyl CoA
- Số phân tử ATP được tạo thành?

THOÁI HÓA AB BẢO HÒA CÓ SỐ C LẺ

- ✓ Trải qua quá trình β oxh như trên.
- ✓ NHƯNG vòng oxh cuối cùng tạo thành acetyl CoA và propionyl CoA (3C).
- ✓ Propionyl CoA qua quá trình biến đổi, đồng phân hóa tạo thành succinyl CoA, chất này đi vào chu trình acid citric.

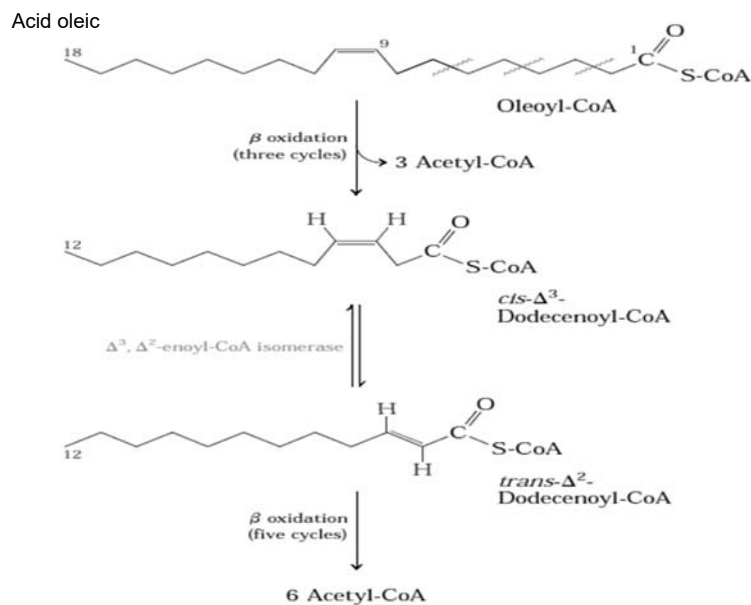
Quá trình carboxyl-hóa propionyl CoA



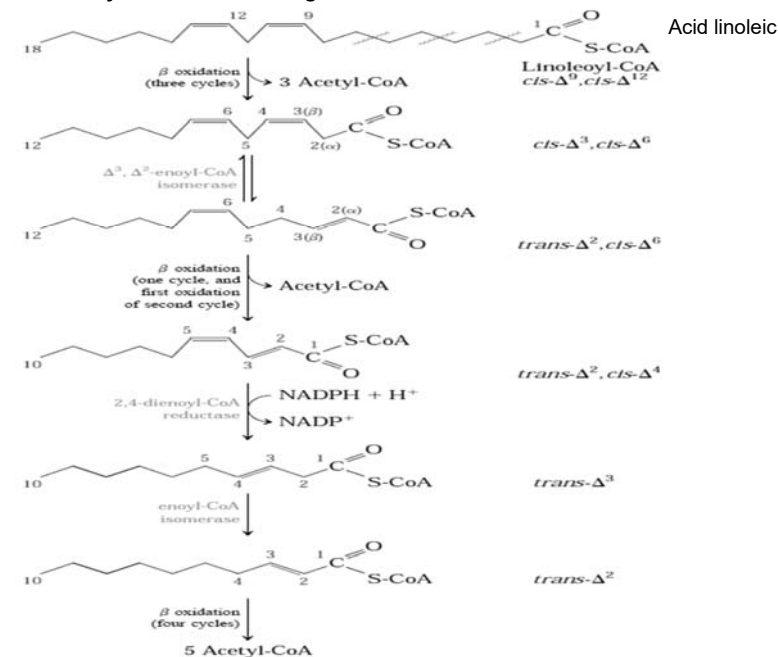
Thoái hóa AB không bão hòa:

- ◉ Trải qua quá trình β oxy hóa
- NHƯNG:**
- ◉ 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 $\Delta^2 \rightarrow$ cần bổ sung thêm 1 số enzym
- ◉ Số ATP tạo thành thấp hơn so với oxy hóa AB bão hòa cùng số carbon

Quá trình oxy hóa acid béo không bão hòa có 1 liên kết đôi



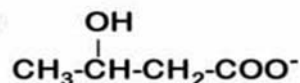
Quá trình oxy hóa acid béo không bão hòa có nhiều liên kết đôi



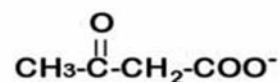
Ngoài con đường oxy hóa hoàn toàn trong ct Krebs, các mẫu acetyl CoA còn có thể tham gia tổng hợp trở lại: **acid béo, cholesterol hoặc các thể ceton** ...

Các thể ceton

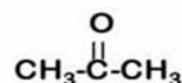
β -hydroxybutyrate



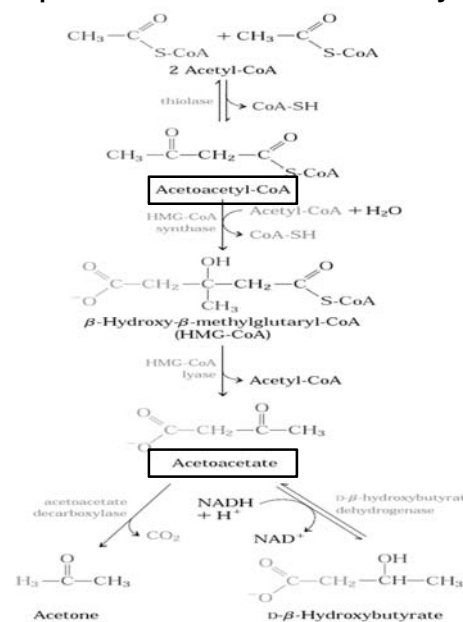
acetoacetate



acetone



Sự hình thành các thể ceton từ acetyl CoA



Các thể ceton được tổng hợp từ **ty thể của tế bào gan** → vào máu → mô, tái tạo thành acetyl CoA → vào chu trình acid citric → năng lượng.

THOÁI HÓA AB- CÁC THỂ CETON

Số phận của thể ceton

Acetoacetat và β hydroxybutyrat :

- Sản xuất đầu tiên ở gan
- Khuếch tán vào máu đến các mô
- Có thể chuyển thành acetyl CoA đi vào chu trình acid citric tạo năng lượng cho mô hoạt động.

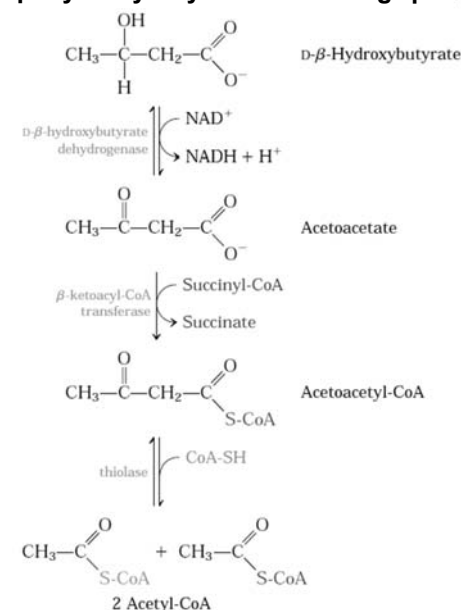
Aceton:

- Chỉ sản xuất một số lượng nhỏ
- Bài tiết ra nước tiểu, hơi thở

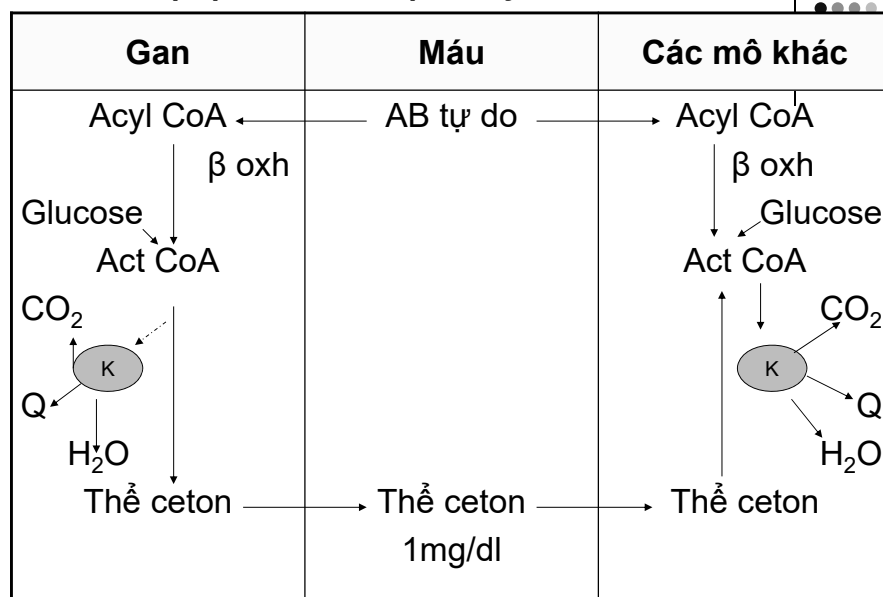
Quá trình tạo acetyl CoA từ D- β hydroxybutyric ở các mô ngoại vi

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

- Gan không thể dùng vì thiếu điều kiện tăng hoạt phản ứng tái tạo ActCoA từ các thể ceton



Sự tạo thành và vận chuyển thể ceton



TỔNG HỢP ACID BÉO – ĐẠI CƯƠNG

Thức ăn không phải là nguồn AB duy nhất

Tất cả các cơ quan trong cơ thể đều có thể tổng hợp AB để dự trữ năng lượng lâu dài và dùng trong cấu trúc màng tế bào.

Xảy ra mạnh mẽ ở mô gan, mỡ, niêm mạc ruột, tuyến vú; yếu ở cơ, da, thần kinh.

Xảy ra chủ yếu ở bào tương, một phần ít xảy ra ở trong ty thể và microsom.

TỔNG HỢP ACID BÉO – ĐẠI CƯƠNG

Sự khác nhau giữa tổng hợp và thoái hóa AB

- Tổng hợp AB xảy ra chủ yếu ở bào tương
- Thoái hóa AB chỉ xảy ra ở ty thể
- Tất cả sự tổng hợp xảy ra nhờ sự xúc tác của một phức hợp enzym: MULTIENZYME ACID BÉO SYNTHETASE
- NADH và $FADH_2$ được tạo thành trong thoái hóa
- NADPH được sử dụng cho tổng hợp

TỔNG HỢP ACID BÉO

Các chất tham gia quá trình sinh tổng hợp:

1. Act CoA và hệ thống vận chuyển Act CoA từ ty thể ra bào tương
2. **Malonyl CoA**
3. Phức hợp multienzym AB synthetase
4. NADPH

(1) ACETYL COENZYME A và HỆ THỐNG VẬN CHUYỂN

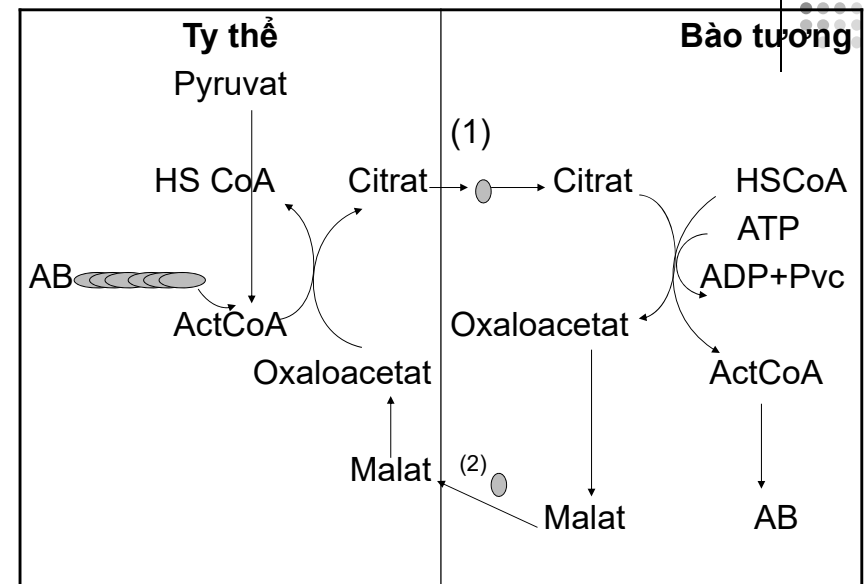
Cơ chất ActCoA tạo thành ở ty thể, sau đó được vận chuyển ra bào tương theo 2 cơ chế:

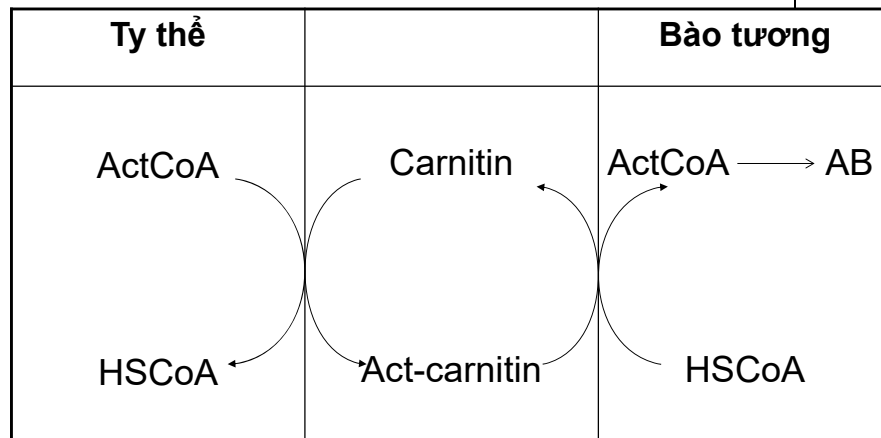
- ✓ Nhờ hệ thống tải di-tricarboxylic
- ✓ Nhờ hệ thống tải carnitin

(4) NADPH có 3 nguồn gốc chính:

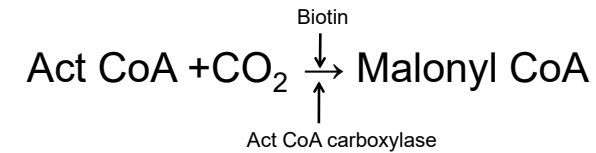
- ✓ Từ chuyển hóa glucose theo HMP
- ✓ Từ phản ứng khử carboxyl oxi malat ở bào tương
- ✓ Từ phản ứng khử carboxyl oxi isocitrat ngoài ty thể

Hệ thống di-tricarboxylic vận chuyển ActCoA

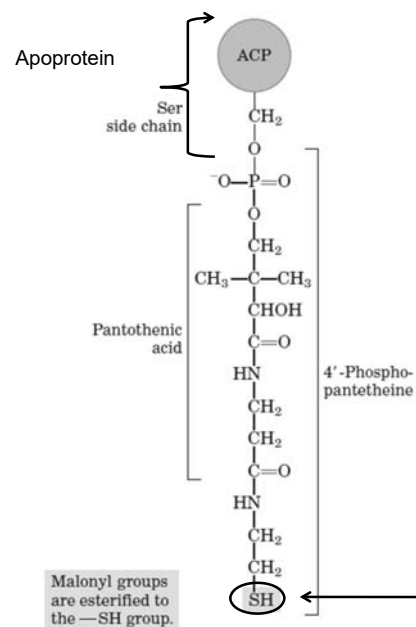
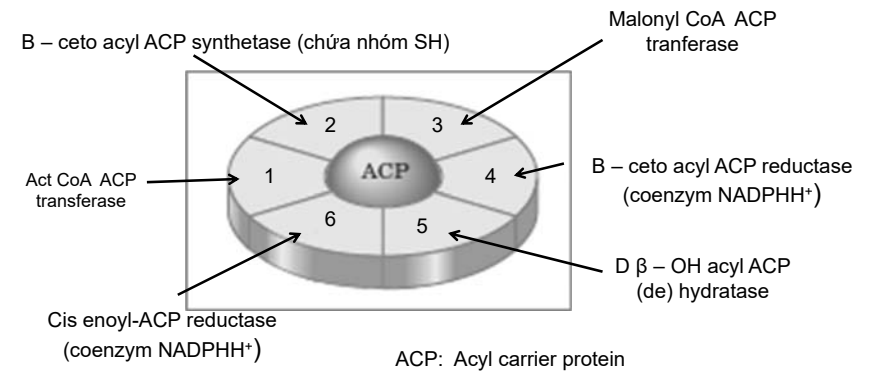




(2) Malonyl CoA được tạo thành từ phản ứng sau:

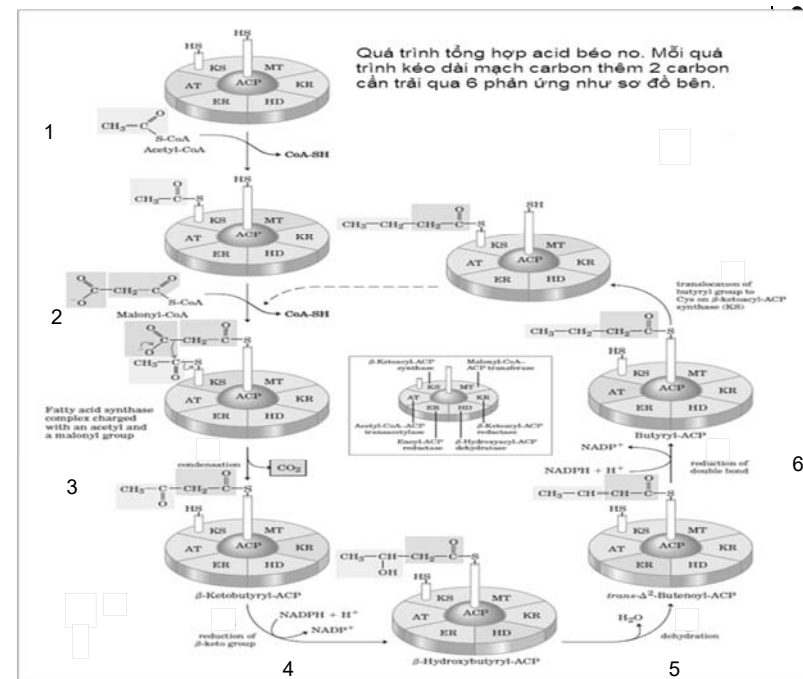


(3) Phức hợp multienzym acid béo synthetase: mô hình 7 protein:



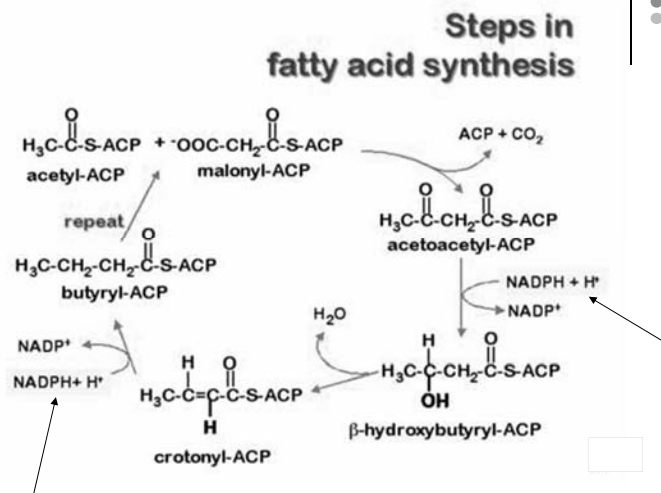
ACP - protein vận chuyển acyl có chứa nhóm ngoại (chứa acid pantothenic có nhóm SH trung tâm) và thành phần apoprotein là 1 chuỗi polypeptid gồm 77 acid amin

Vị trí gắn với gốc acyl
nhờ liên kết thioeste

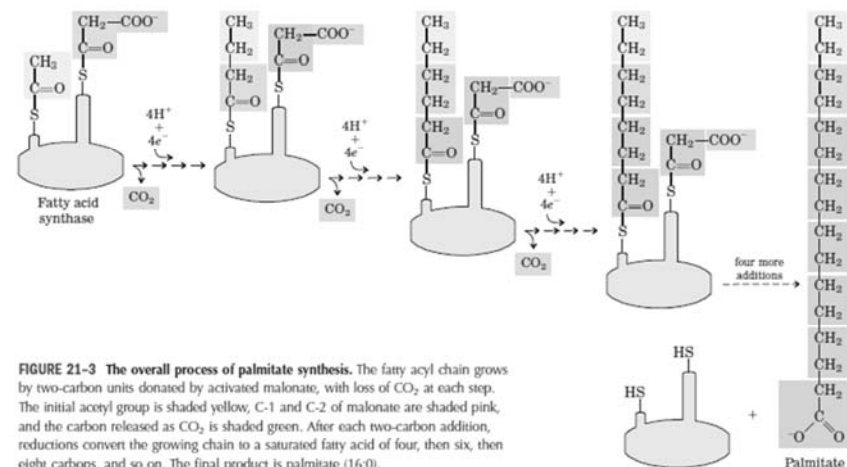
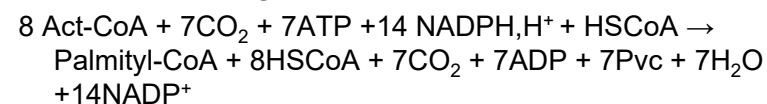


TỔNG HỢP ACID BÉO NO

TỔNG HỢP AB – CÁC BƯỚC



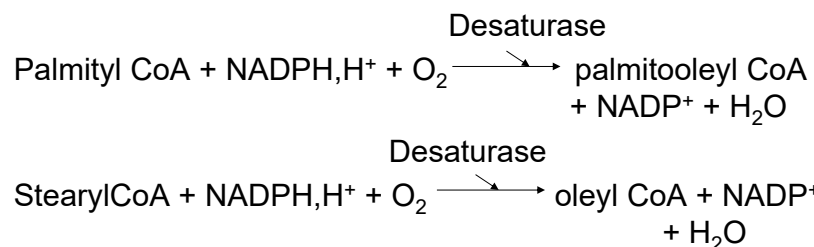
Quá trình tổng hợp acid palmitic:



TỔNG HỢP ACID BÉO KHÔNG BẢO HÒA

Xảy ra trong lưới nội bào của tế bào gan, mô mỡ, từ sự khử hydrogen của các acid béo bão hoà tương ứng.

Ví dụ: từ tiền chất là acid palmitic và acid stearic



AB CẦN THIẾT (vitamin F)

LINOLEIC và LINOLENIC

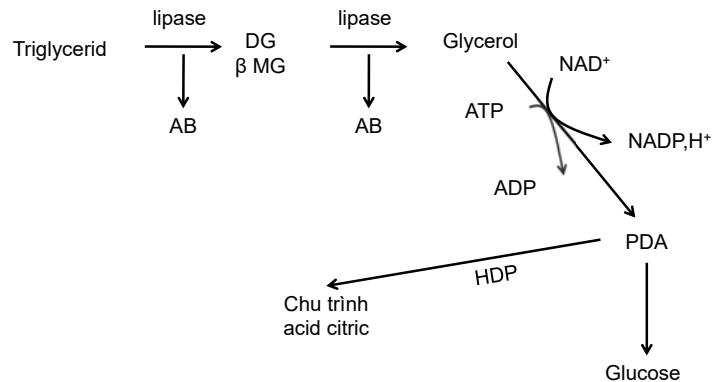
Cơ thể không tổng hợp được phải lấy từ thức ăn

Thuộc họ ω -6 và ω -3, có ở dầu thực vật và dầu cá

Chuyển thành acid arachidonic và eicosapentaenoic để tổng hợp eicosanoids (prostaglandin, leucotrien, thromboxan)

CHUYỂN HÓA TRIGLYCERID, PHOSPHOLIPID VÀ CÁC LIPID KHÁC

THOÁI HÓA TRIGLYCERID (TG)

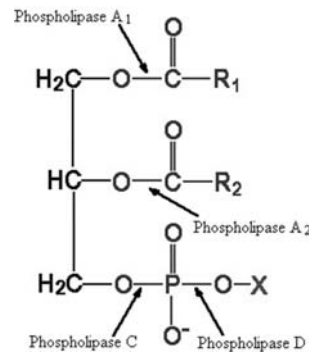


THOÁI HÓA TRIGLYCERID

- Acid béo được tách từ triglycerid, tùy theo nhu cầu mà tham gia 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 PDA → phosphoglyceraldehyd tham gia tổng hợp glucose hoặc oxy hóa thành Act CoA vào chu trình acid citric

Thoái hóa phospholipid (PL)

- Dưới tác dụng của các enzym phospholipase, các phospholipid bị thủy phân hoàn toàn, giải phóng các thành phần cấu tạo: AB, glycerol, acid phosphoric, base N.



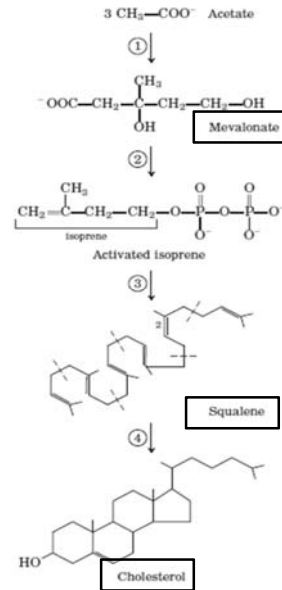
CHUYỂN HÓA CHOLESTEROL

- Vai trò: thành phần cấu tạo màng & tổng hợp các hormon steroid, vitamin D và acid mật
- Nguồn gốc: ngoại sinh (thức ăn) + nội sinh.
- Thức ăn giàu cholesterol: thịt, gan, não, lòng đỏ trứng
- Cholesterol được tổng hợp chủ yếu ở gan, vỏ thượng thận, lách, niêm mạc ruột, phổi, thận.

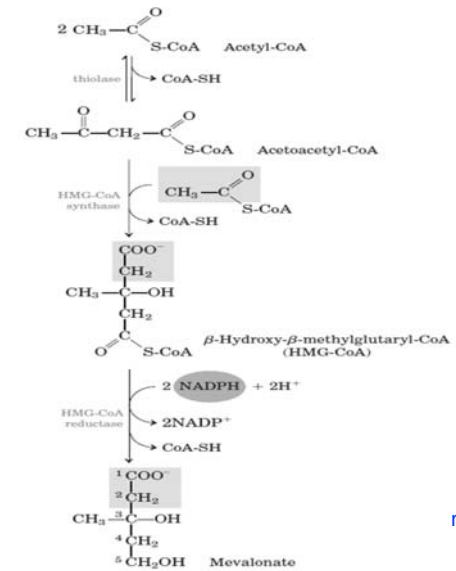
TỔNG HỢP CHOLESTEROL

◉ Gồm 3 giai đoạn chủ yếu :

- Giai đoạn 1: **Tạo acid mevalonic**
- Giai đoạn 2: **Tạo squalen (30C)**
- Giai đoạn 3: **Tạo cholesterol (27C)**



Giai đoạn 1: tạo acid mevalonic

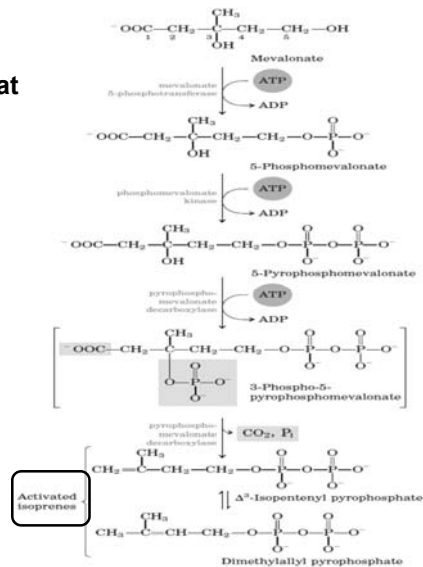


mất 2 NADPH, H⁺

Giai đoạn 2: tạo squalen

Tạo đơn vị 5 carbon

Isopentenyl pyrophosphat



Giai đoạn 2: tạo squalen

Trùng ngưng các phân tử Isopentenyl pyrophosphat tạo squalen

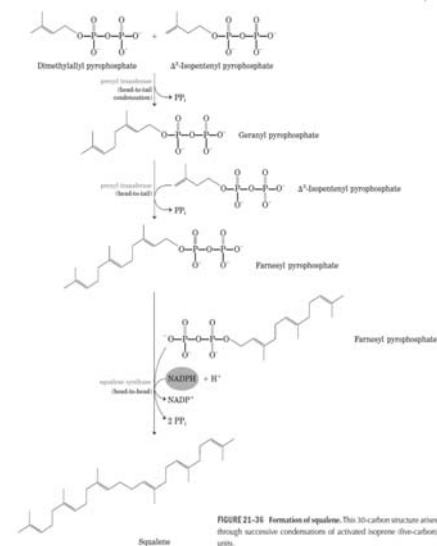
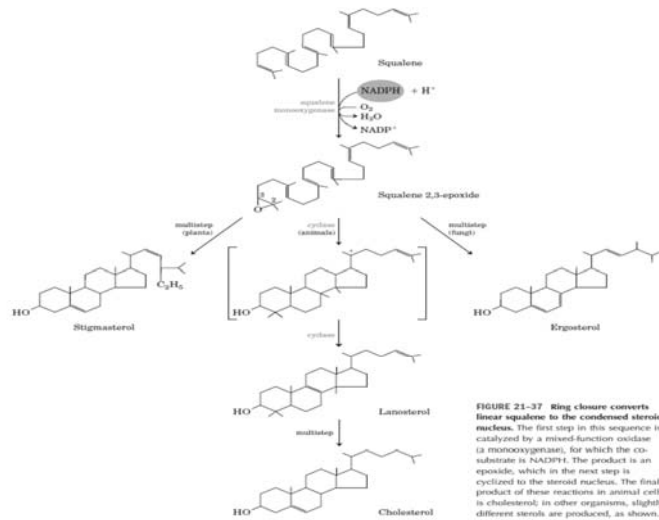


FIGURE 21-36 Formation of squalene. This 30-carbon structure arises through successive condensations of activated isoprene (the carbon) units.

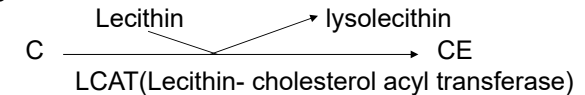
Giai đoạn 3: đóng vòng squalen tạo cholesterol



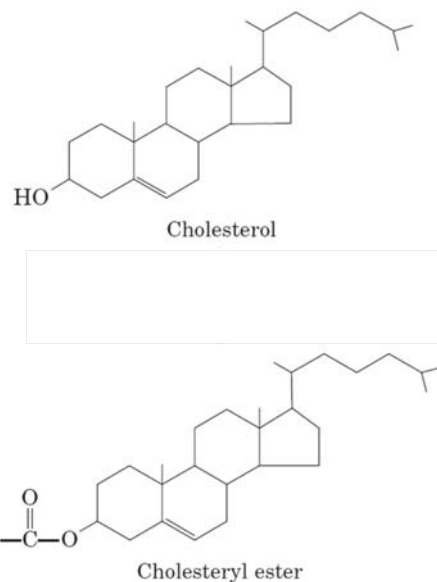
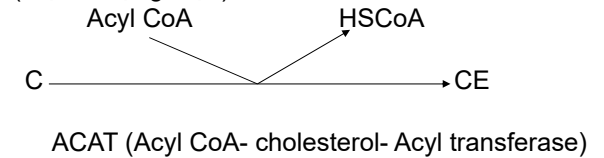
CHOLESTEROL- VẬN CHUYỂN TRONG MÁU

Cholesterol di chuyển trong máu, đặc biệt trong thành phần β lipoprotein. Trong máu, đặc biệt trong gan cholesterol bị este hóa tạo thành cholesterol este

-Trong máu:



-Tại gan (ruột, thượng thận):



Bình thường:

- Nồng độ cholesterol toàn phần (CT) $\approx 2\text{g/l}$.
- Tỉ lệ $\text{CE/CT} = 2/3$; tỉ lệ này giảm trong những bệnh lý gan mật.

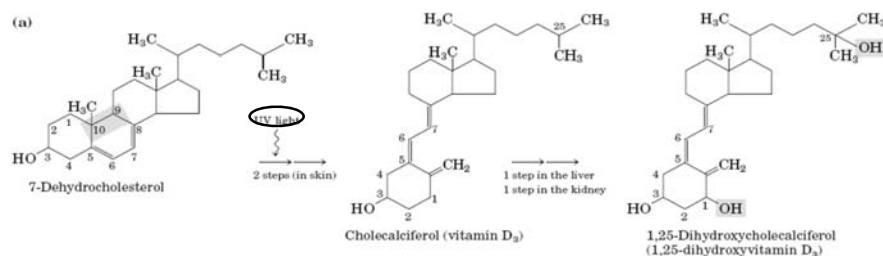
CHOLESTEROL LÀ TIỀN CHẤT CỦA CÁC CHẤT CÓ HOẠT TÍNH SINH HỌC

• Các acid mật, muối mật

✓ Cholesterol \rightarrow acid cholanic \rightarrow acid mật

- 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

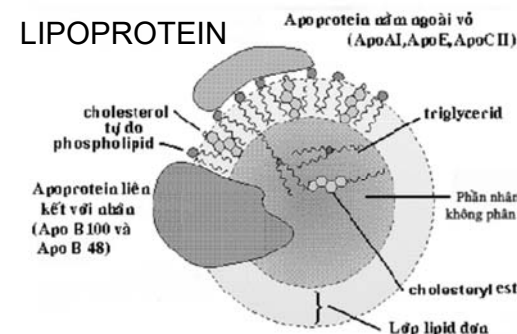
• Vitamin D



• Nội tiết tố steroid

- ✓ *Hormon sinh dục nữ* (estrogen -18C), từ buồng trứng, vỏ thượng thận...gồm: estron, estradiol, estriol
- ✓ *Hormon sinh dục nam* (androgen-19C): từ tinh hoàn, vỏ thượng thận, buồng trứng...gồm: androsten, androstan
- ✓ *Corticoid* (corticosteroid-21C)-hormon vỏ thượng thận. Có 3 nhóm: glucocorticoid, mineralocorticoid, progesteron

CÁC DẠNG LIPID VẬN CHUYỂN

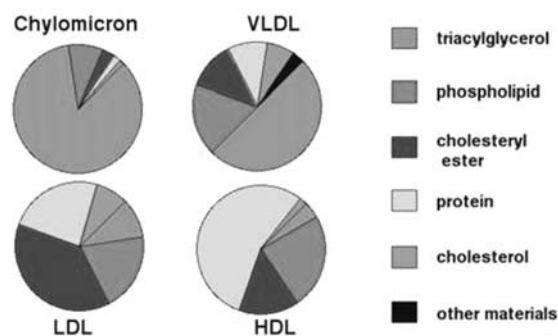


Thành phần lipid các LP thường giống nhau gồm **TG, CE, C, PL** nhưng

khác nhau về tổng lượng và tỷ lệ các loại lipid trên.

Nguyên tắc cấu trúc: các phân tử hoặc các nhóm chức ưa nước quay ra ngoài (vỏ bọc), phần nhân là các phân tử, các gốc kỵ nước

LIPOPROTEIN



Thành phần của các LP

Các LP có tỷ lệ lipid và protein khác nhau nên chúng có tỷ trọng và điện tích khác nhau, có thể tách riêng các loại bằng ly tâm hoặc điện di

Thành phần hóa học và tính chất của các loại LP

| Loại | Nguồn | Tỷ trọng | %Protein | %TG ^a | %PL ^b | %CE ^c | %C ^d | %FFA ^e |
|-------------------|------------------------------------|-------------|----------|------------------|------------------|------------------|-----------------|-------------------|
| Chylomicron | Ruột | <0.95 | 1-2 | 85-88 | 8 | 3 | 1 | 0 |
| VLDL | Gan | 0.95-1.006 | 7-10 | 50-55 | 18-20 | 12-15 | 8-10 | 1 |
| IDL | VLDL | 1.006-1.019 | 10-12 | 25-30 | 25-27 | 32-35 | 8-10 | 1 |
| LDL | VLDL | 1.019-1.063 | 20-22 | 10-15 | 20-28 | 37-48 | 8-10 | 1 |
| *HDL ₂ | Ruột, gan (chylomicrons and VLDLs) | 1.063-1.125 | 33-35 | 5-15 | 32-43 | 20-30 | 5-10 | 0 |
| *HDL ₃ | Ruột, gan (chylomicrons and VLDLs) | 1.125-1.21 | 55-57 | 3-13 | 26-46 | 15-30 | 2-6 | 6 |
| Albumin-FFA | Mô mỡ | >1.281 | 99 | 0 | 0 | 0 | 0 | 100 |

^a:ols, ^bPhospholipids, ^cCholesteryl esters, ^dFree cholesterol, ^eFree fatty acids

CHUYỂN HÓA LP VÀ VẬN CHUYỂN LIPID MÁU



Thông qua quá trình chuyển hóa LP, các lipid như TG, cholesterol được vận chuyển chủ yếu bằng các lipoprotein khác nhau và theo những hướng khác nhau.

Chylomicron:

- ✓ Là chất vận chuyển **TG ngoại sinh**, được tổng hợp ở ruột.
- ✓ Do LPL, TG của CM bị thủy phân, **cung cấp AB tự do cho mô sử dụng**. Phần còn lại là **Remnant CM** tiếp tục di chuyển → thoái hóa tại gan.
- ✓ Bình thường, sau khi ăn huyết tương đục do có nhiều CM. Lúc đói, huyết tương trong do gan đã bắt giữ hết CM.

CHUYỂN HÓA LP VÀ VẬN CHUYỂN LIPID MÁU



VLDL

- ✓ Là **chất vận chuyển TG nội sinh** từ gan đến mô ngoại vi
- ✓ Ngoài ra VLDL còn chứa cholesterol. TG bị thủy phân → **Tỉ lệ TG ít dần làm cho tỉ lệ C/VLDL tăng dần**.
→ **VLDL chuyển thành IDL, rồi thành LDL**

CHUYỂN HÓA LP VÀ VẬN CHUYỂN LIPID MÁU **LDL**



- ✓ Sinh ra từ IDL, **giàu C**, di chuyển trong máu đến **bề mặt tế bào máu ngoại vi** → tb bắt giữ vào trong nội bào → thoái hóa, **giải phóng aa, cung cấp C** cho tế bào.
- ✓ Khi LDL tăng → C tăng cao gây ứ đọng C thành mạch: XVDĐM
- ✓ **Các LP tham gia gây XVDĐM như: VLDL, IDL...**

CHUYỂN HÓA LP VÀ VẬN CHUYỂN LIPID MÁU **HDL**



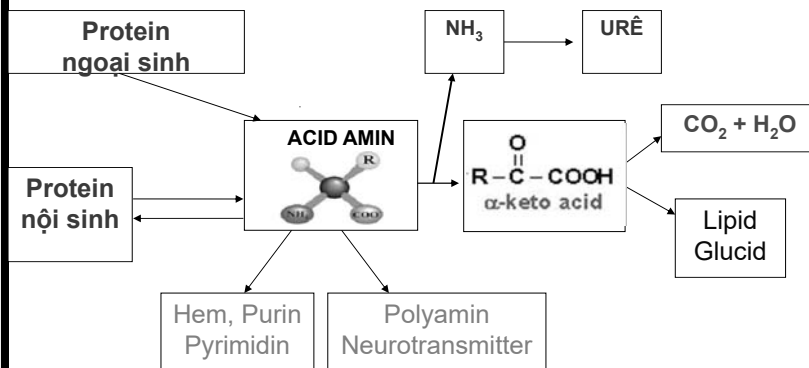
- ✓ **HDL thu nhận C từ tế bào**, vận chuyển về gan để oxi hóa, đào thải xuống mật.
- ✓ HDL là chất chống ứ đọng C trong tế bào ngoại vi, được coi như chất bảo vệ thành mạch, chống xơ vữa.
- ✓ Để đánh giá nguy cơ XVDĐM trong lâm sàng, chỉ định các xét nghiệm như: C, TG, HDL-C, LDL-C, tính tỷ số LDL-C/HDL-C, C/HDL-C

CHUYỂN HÓA PROTID

MỤC TIÊU

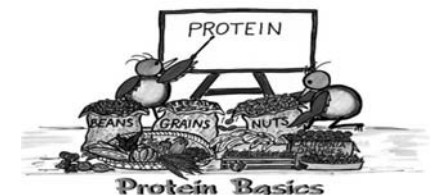
1. Trình bày được quá trình tiêu hoá, hấp thu protid
2. Trình bày được các con đường thoái hoá acid amin.
3. Trình bày được các con đường chuyển hoá chuyên biệt của một số acid amin và các bệnh lý liên quan.

SƠ ĐỒ TỔNG QUÁT



NGUỒN GỐC VÀ NHU CẦU PROTEIN CỦA CƠ THỂ

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



TIÊU HOÁ VÀ HẤP THU

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

❖ **Proteinase** (protease): thủy phân protein.

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

➢ **Exopeptidase:**

- Aminopeptidase
- Carboxypeptidase

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

❖ **Enzym có tính đặc hiệu**

Trypsin: Cắt liên kết peptid trước Arg hay Lys.

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

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

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

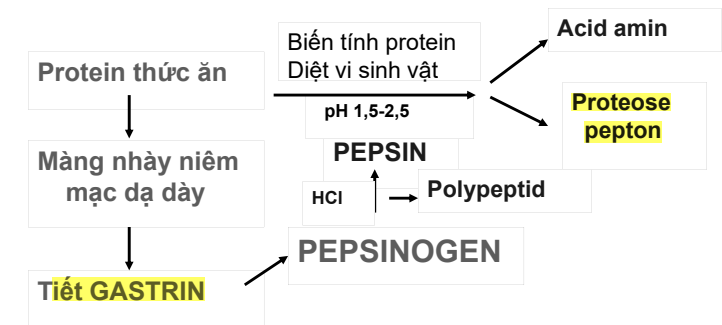
TIÊU HÓA VÀ HẤP THU

Tại dạ dày:

1. Pepsin (pH 1-2): đòi hỏi môi trường acid

2. Có khả năng tiêu hóa collagen (tổ chức liên kết)

3. ~15%, tạo ra các proteose, pepton và polypeptid



Tại ruột non:

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

Tụy bài tiết:

Bicarbonat: trung hòa dịch vị acid

Trypsinogen

Chymotrypsinogen

Procarboxypeptidase

Proelastase

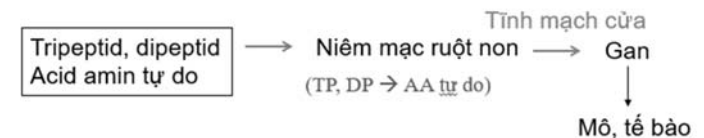
Proenzym (dạng không hoạt động, có tác dụng bảo vệ chính tuyến tụy). Đồng thời tại tụy luôn có chất ức chế trypsin

Ruột non bài tiết

Aminopeptidase

Dipeptidase

HẤP THU



Tại đường tiêu hoá:

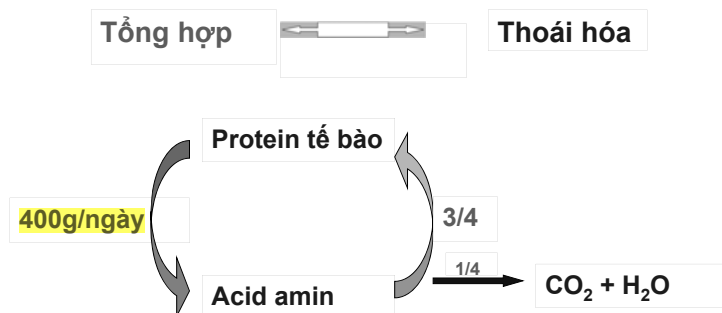
- Protein **cầu** (động vật) được thủy phân hoàn toàn.

- Protein **sợi** (collagen, keratin) được tiêu hóa một phần.

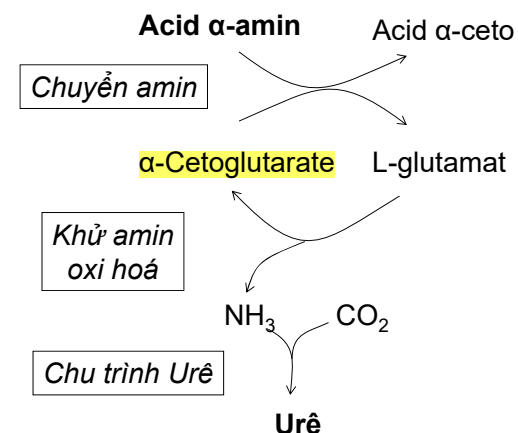
- Protein **ngũ cốc** được tiêu hóa không hoàn toàn (do lớp cellulose).

PROTEIN TẾ BÀO

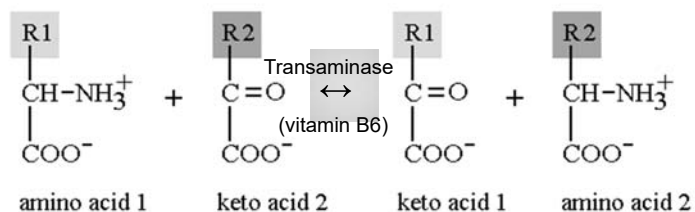
Protein tế bào luôn được đổi mới. Quá trình thoái hoá protein tế bào nhờ enzym **catepsin A, B, C...** trong lysosom của tế bào



THOÁI HÓA NITƠ CỦA ACID AMIN



1. CHUYỂN AMIN

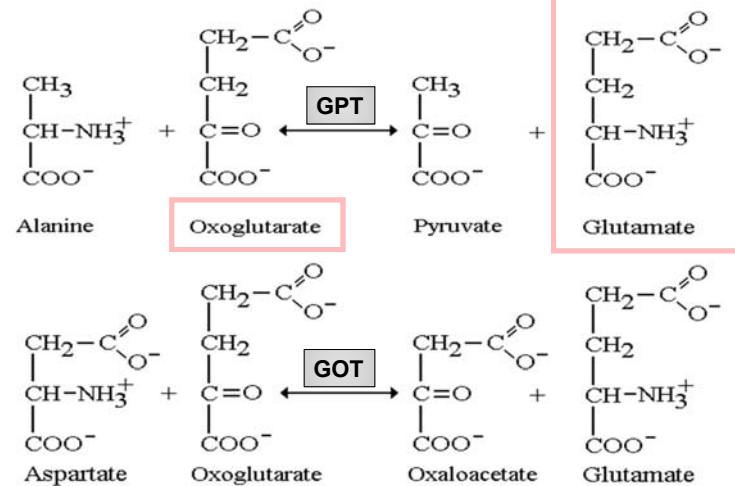


- ❖ Enzym xúc tác phản ứng: **transaminase** và **CoEnzym là Pyridoxal phosphate (vit B6)**.
- ❖ Tất cả các AA đều có thể chuyển amin với mức độ khác nhau.

1. CHUYỂN AMIN

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



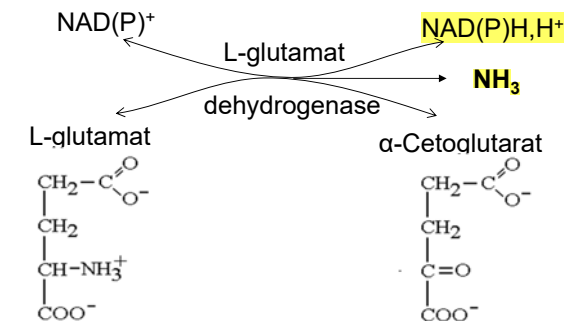


GPT=glutamat pyruvate transaminase
(ALT=alanine aminotransferase)
GOT=glutamat oxaloacetate transaminase
(AST=aspartate aminotransferase)

Tên GPT và GOT thì gọi tên 2 sp, còn ALT, AST là gọi tên 2 cơ chất vận chuyển NH₃ tới

2. KHỬ AMIN OXY HOÁ

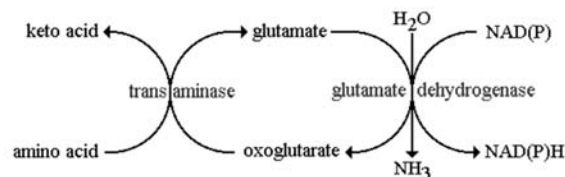
L-glutamat dehydrogenase: trung tâm của chuyển hoá nitơ, 75% nitơ của protein ăn vào chuyển hoá theo con đường glutamat



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

3. LIÊN QUAN CHUYỂN – KHỬ AMIN

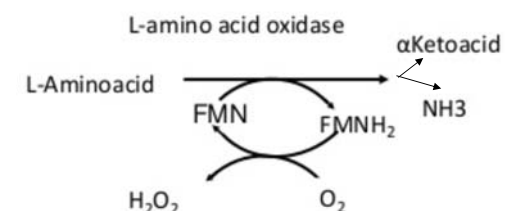
- Các enzym khử amin oxy hóa của các AA hoạt động yếu ở pH 7,3 ngoại trừ L-glutamat dehydrogenase (L.glu.DH).
 - Các enzym Transaminase của các AA lại phổ biến và hoạt động mạnh, đặc biệt glutamat amin Transferase.
- ⇒ Nên hầu hết các AA được khử amin gián tiếp thông qua hệ thống chuyển amin nhờ α CG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

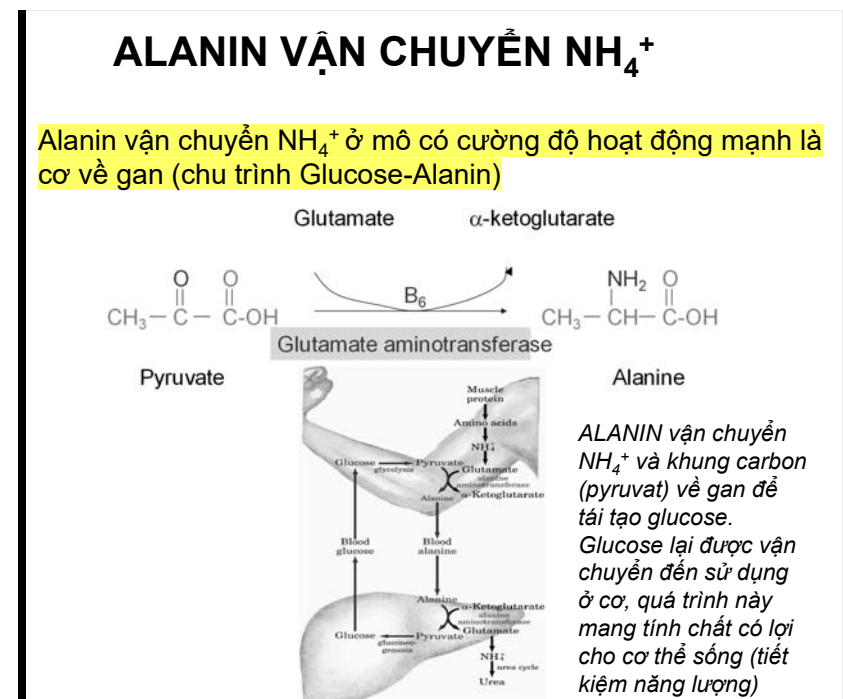
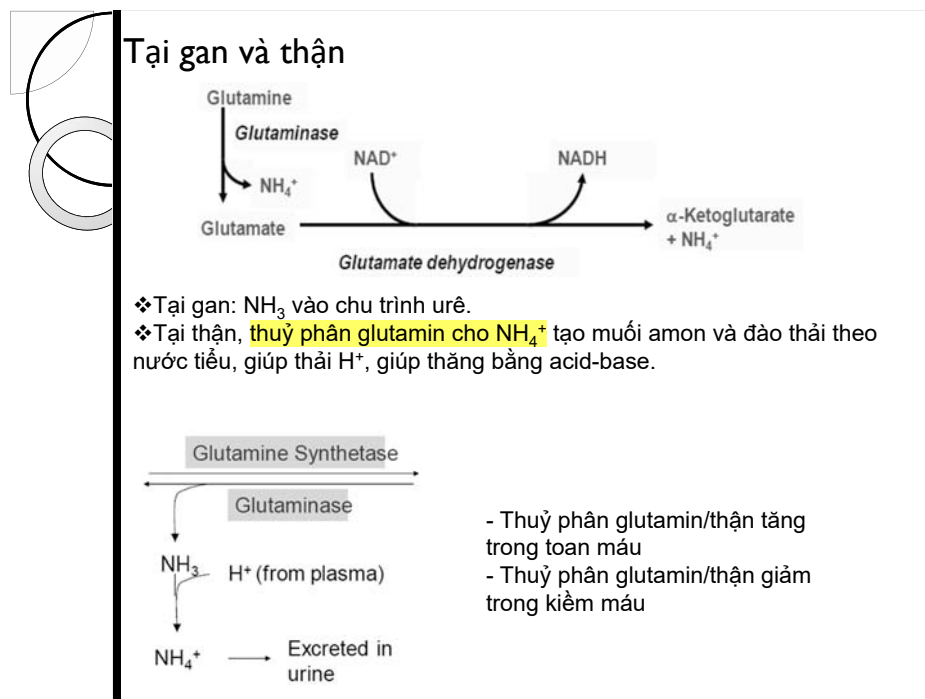
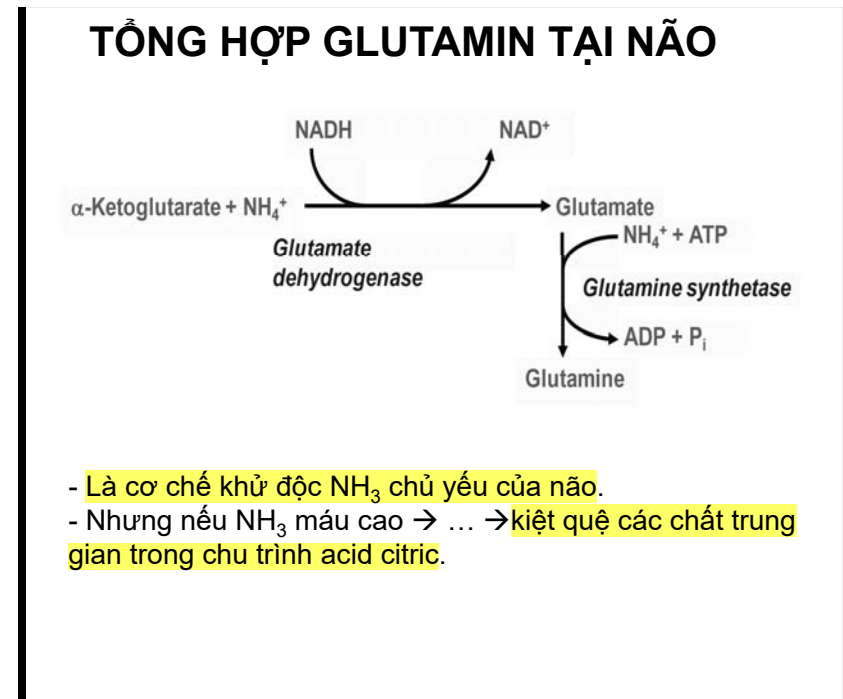
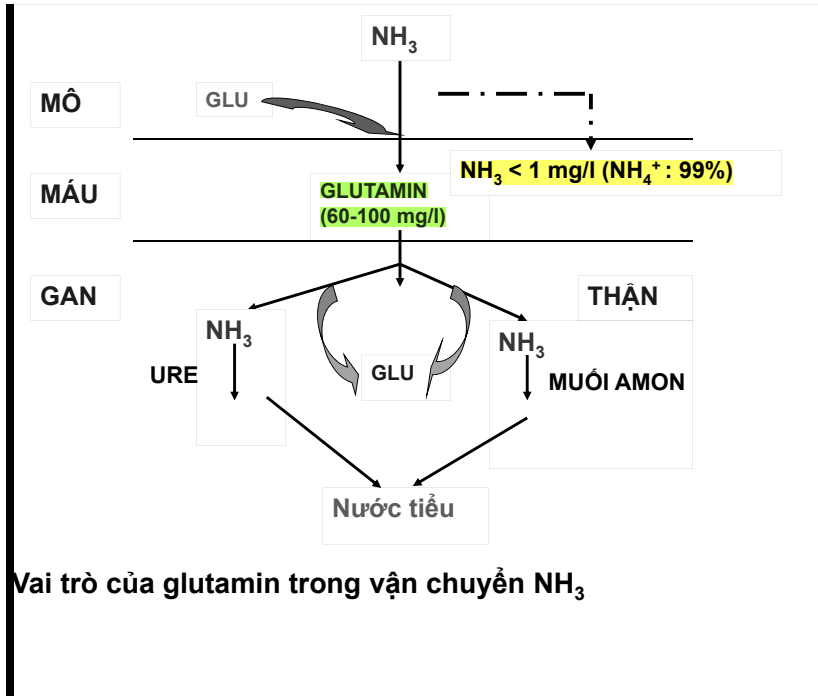


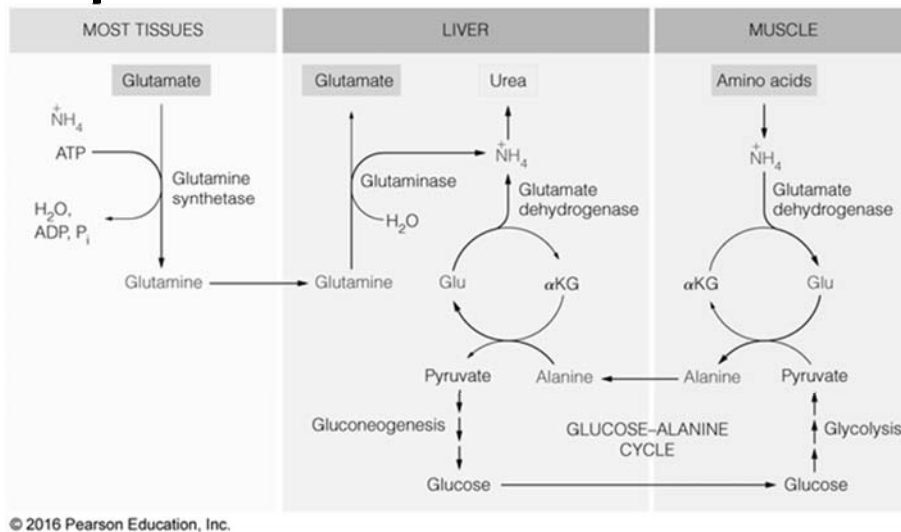
KHỬ AMIN OXY HOÁ CỦA CÁC AA KHÁC

Amino acid oxidase: mô gan, thận

- ❖ Xảy ra ở bào tương
- ❖ Do L. AA oxydase (FMN) xúc tác
- ❖ Hoạt tính của L.AA oxydase yếu
- ❖ Tạo ra sản phẩm độc H₂O₂







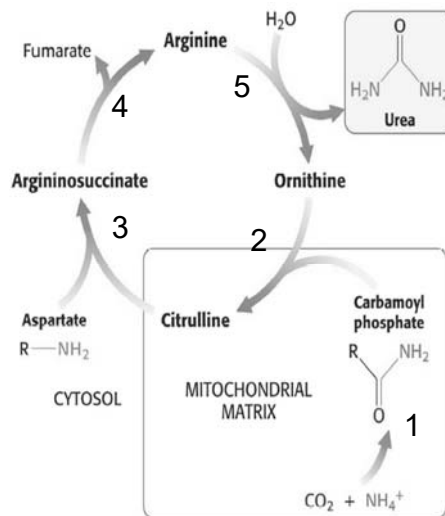
NH_3 tăng trong máu gây tổn thương tế bào thần kinh

- NH_3 qua hàng rào máu não, **tạo glutamin gây giảm α keto glutarat của não**, dẫn tới giảm oxaloacetat, ảnh hưởng đến chu trình Krebs, thiếu năng lượng cho não.
- **Giảm dự trữ glutamat** (giảm tổng hợp γ -aminobutyrate (GABA)).
- Tăng glutamin não, thay đổi chất gây thẩm thấu trong tế bào hạch glial, gây phù não.

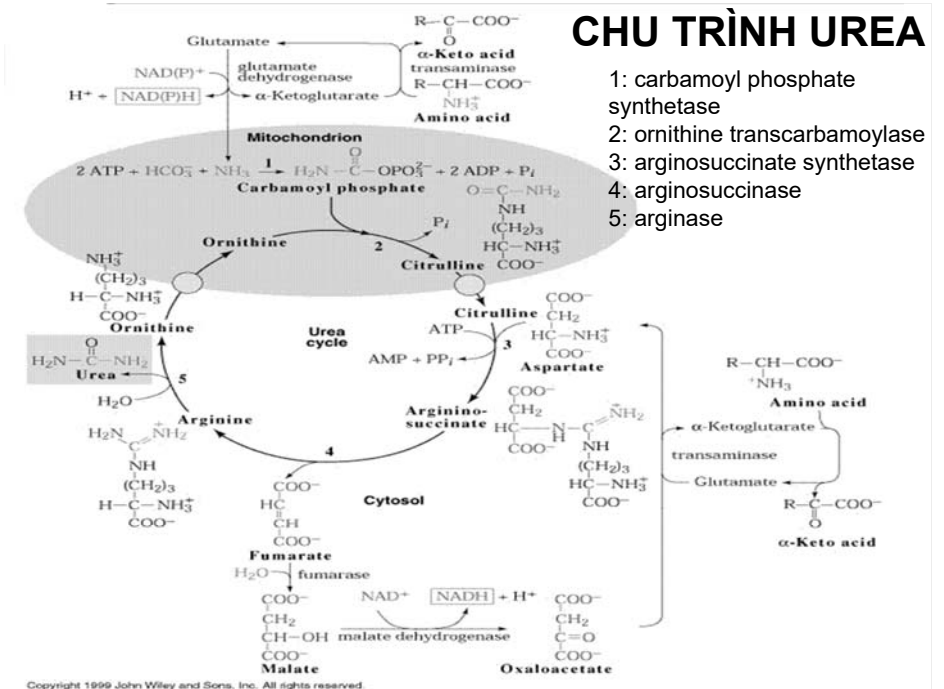
NH_3 tăng trong trường hợp:

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

CHU TRÌNH Urê



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

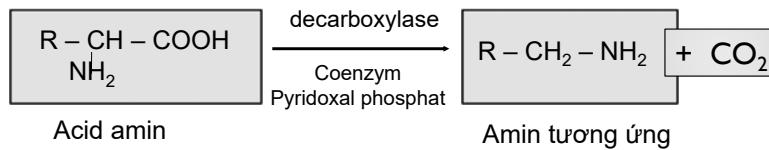


CHU TRÌNH UREA

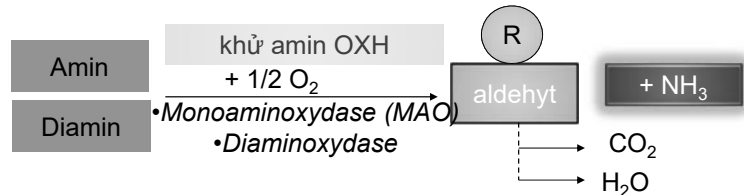
- 1: carbamoyl phosphate synthetase
- 2: ornithine transcarbamoylase
- 3: argininosuccinate synthetase
- 4: argininosuccinase
- 5: arginase

THOẢI HÓA α -COOH CỦA CÁC AA

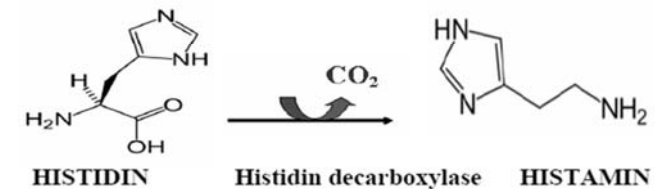
- Là phản ứng khử carboxyl của AA tạo amin tương ứng
- Enzym decarboxylase và coenzym vitamin B6



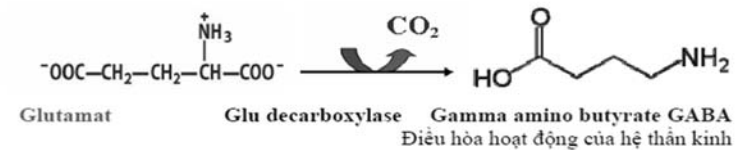
❖ Các amin khi hết tác dụng, sẽ bị khử amin - oxy hoá:



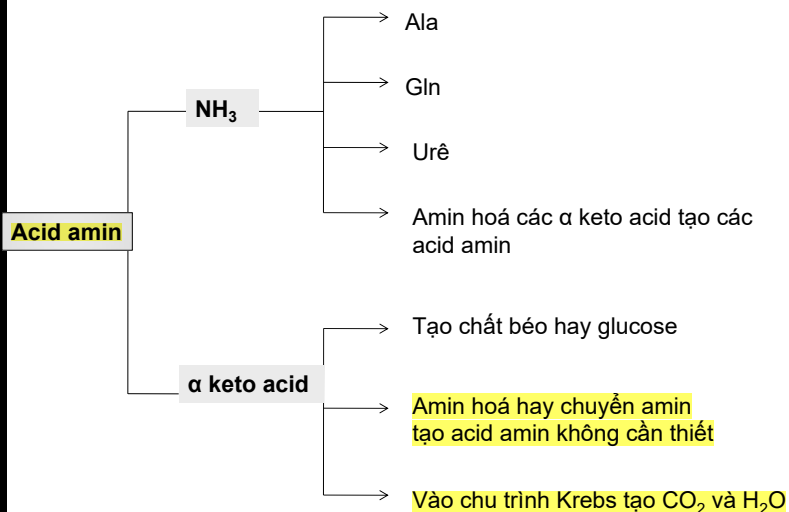
MAO có vai trò quan trọng trong điều hòa sinh tổng hợp và phân hủy các amin sinh học.



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



THOẢI HOÁ SƯỜN CARBON CỦA AA

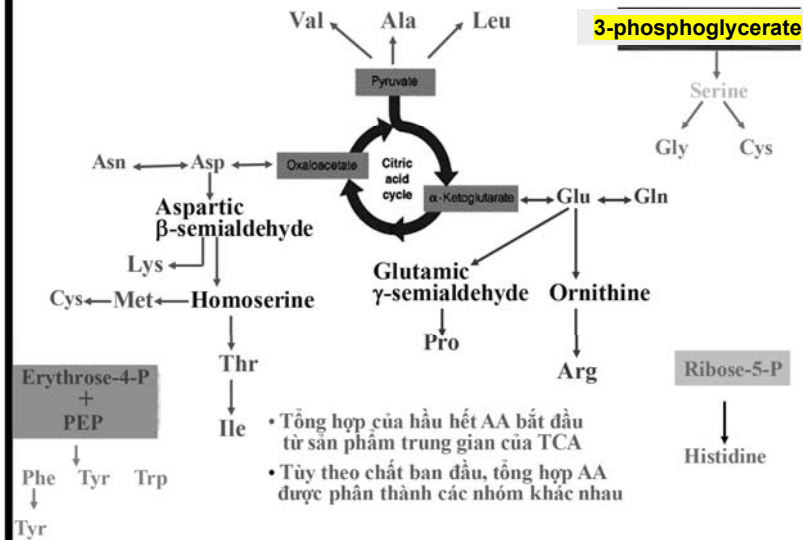


AA CẦN THIẾT VÀ KHÔNG CẦN THIẾT

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

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

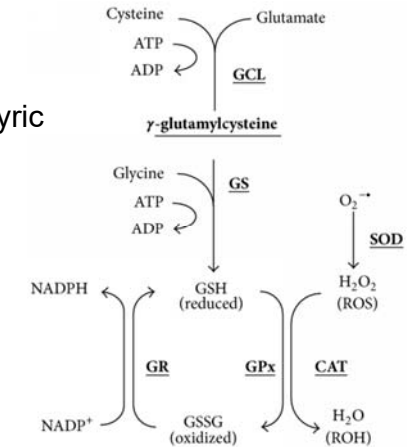
Khái quát tổng hợp acid amin



CHUYỂN HOÁ CHUYÊN BIỆT CỦA MỘT SỐ ACID AMIN

Glutamat:

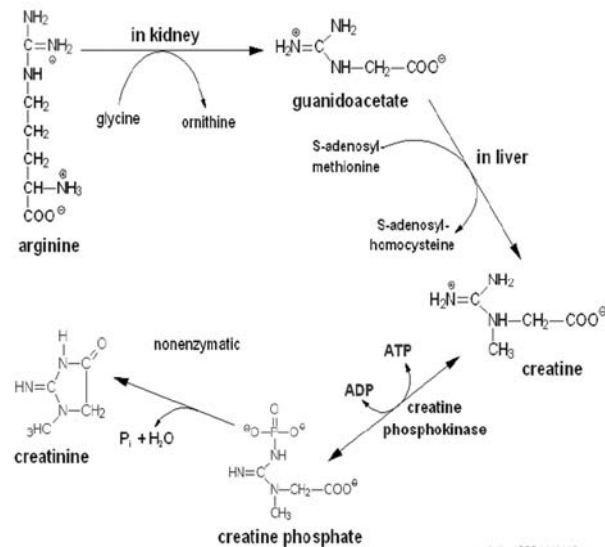
tổng hợp GABA (γ-aminobutyric acid), glutathion



Tryptophan: tổng hợp vitamin B3, serotonin, melatonin

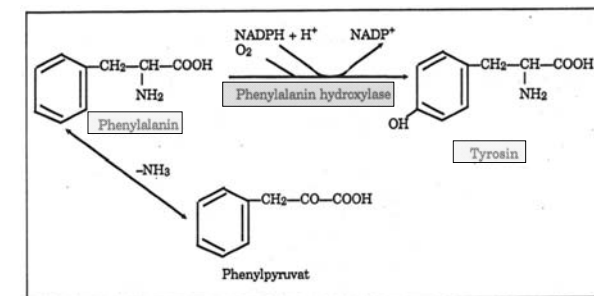
Glycin: tham gia các quá trình sinh tổng hợp acid mật (acid glycolic), creatinin, heme, base purin

Tổng hợp Creatin và tạo Creatinin



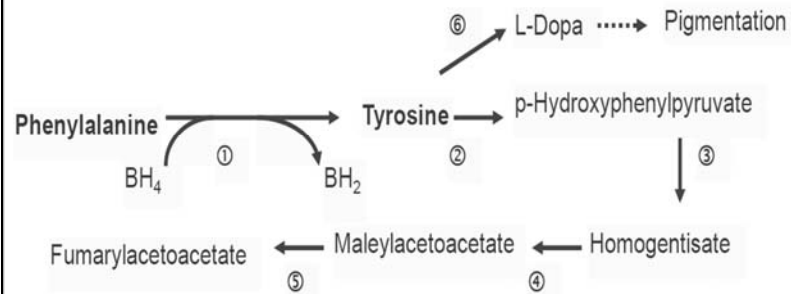
copyright 1988 M.W.King

CHUYỂN HOÁ PHENYLALANIN VÀ TYROSIN



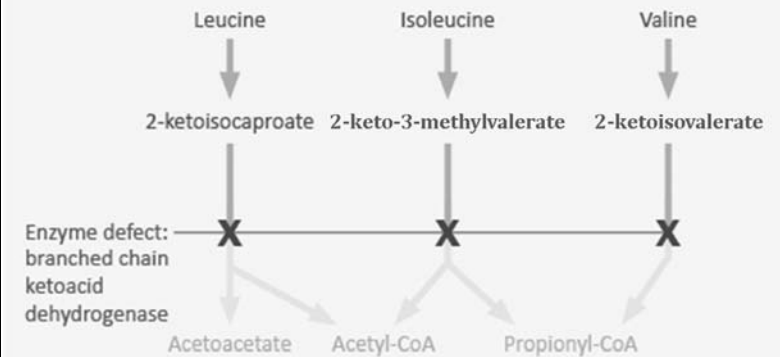
Tyrosin: tổng hợp melanin, fumarat, hormon tuyến giáp, các catecholamin, ...

BỆNH LÝ DI TRUYỀN LIÊN QUAN ĐẾN CH PHENYLALANIN VÀ TYROSIN



- ① **Phenylketonuria** – phenylalanine hydroxylase/BH₄
- ② Tyrosinemia type II (Richner-Hanhart) - tyrosine aminotransferase
- ③ Tyrosinemia type III
- ④ **Alkaptonuria** – homogentisate oxidase
- ⑤ Tyrosinemia type I
- ⑥ **Albinism** - tyrosine hydroxylase {tyrosinase}

Enzyme Defect in Maple Syrup Urine Disease (MSUD)



© 2013 New England Consortium of Metabolic Programs

Xuất hiện các **oxo-acid bất thường/nước tiểu** nên nước tiểu có mùi lạ.

Điều trị:

- Nhanh chóng làm giảm **leucin và các BCAA khác**.
- **Cung cấp đủ năng lượng, các thực phẩm dinh dưỡng không chứa BCAA cho trẻ.**

CHUYỂN HOÁ HEMOGLOBIN

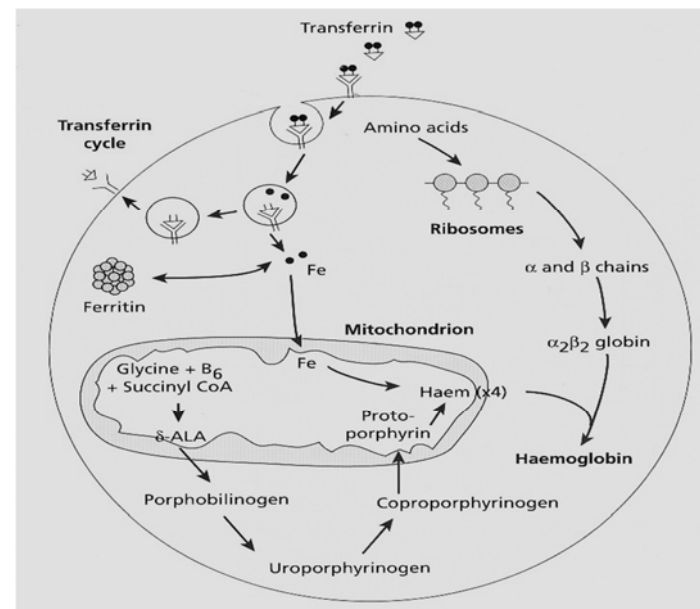
1. Tổng hợp hemoglobin

a. Tổng hợp globin

b. Tổng hợp heme

2. Thoái hoá hemoglobin

TỔNG HỢP HEMOGLOBIN

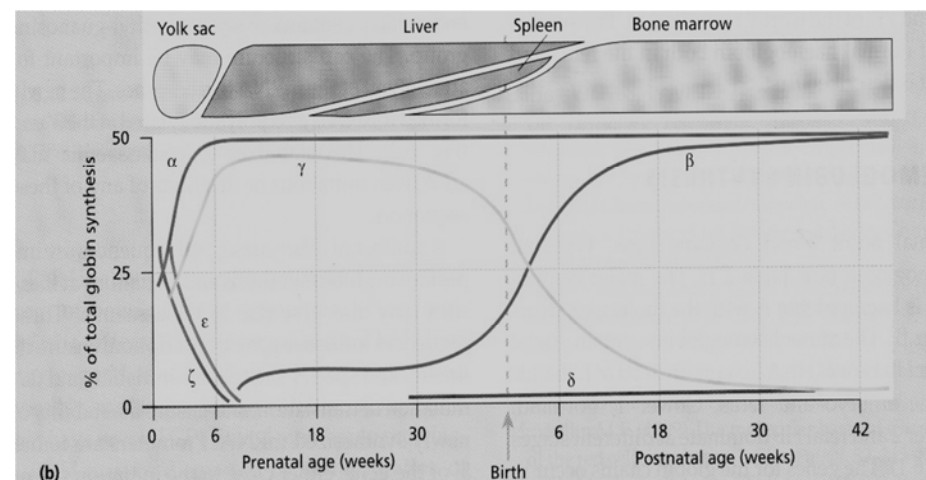
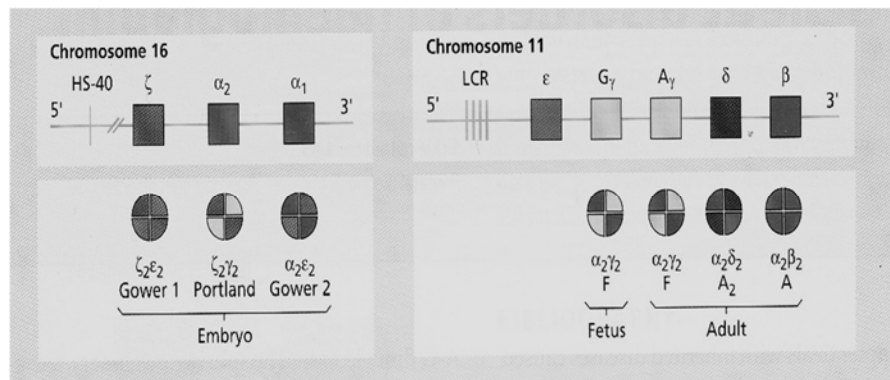


TỔNG HỢP GLOBIN

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 | Thai | Người lớn |
|-------------------------------------|-----------------------------|--|
| Hb Gower 1 ($\zeta_2\epsilon_2$) | Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) | Hb A ($\alpha_2\beta_2$) |
| Hb Gower 2 ($\alpha_2\epsilon_2$) | | Hb A ₂ ($\alpha_2\delta_2$) |
| Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$) | | |

TỔNG HỢP HEME

Heme được tổng hợp từ glycine và succinyl-CoA.

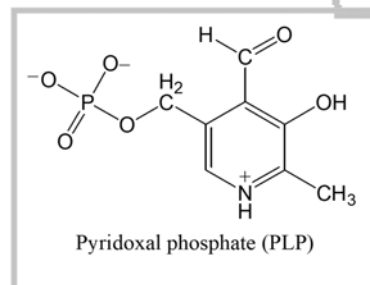
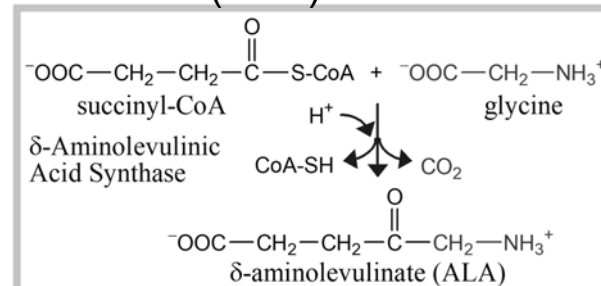
Lúc đầu, bằng đồng vị phóng xạ, người ta phát hiện rằng các nguyên tử N và C của heme xuất phát từ glycine và acetate.

Sau đó, người ta phát hiện acetate được đánh dấu đi vào chu trình Krebs ở dạng acetyl-CoA; và carbon đánh dấu di chuyển thành succinyl-CoA.

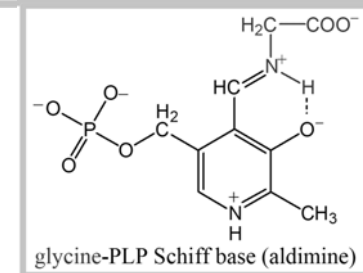
Tạo δ -aminolevulinic acid (ALA)

(tý thể)

Kết hợp glycine và succinyl-CoA, khử carboxyl. CoA và carboxyl của glycine bị loại bỏ



PLP: coenzyme cho ALA synthase

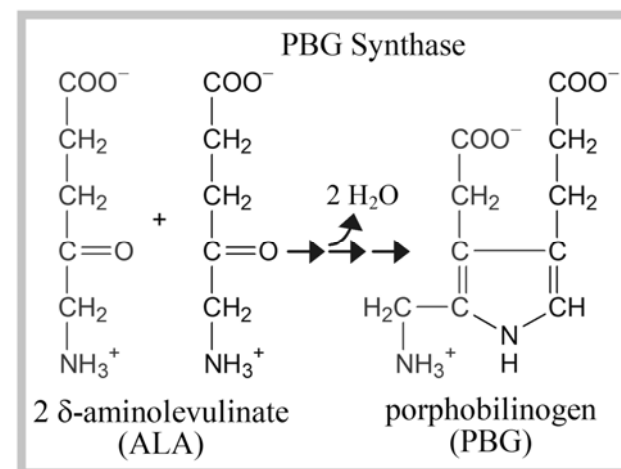


glycine trong liên kết Schiff
base với PLP aldehyde

ALA Synthase

- Enzyme điều hoà chính yếu trong sinh tổng hợp heme
- Quyết định tốc độ phản ứng tổng hợp
- Được điều hoà qua cơ chế phiên mã gene: heme đóng vai trò feedback (-), ức chế phiên mã ALA synthase

Tao porphobilinogen (PBG)



PBG synthase = ALA dehydratase

PORPHOBILINOGEN SYNTHASE

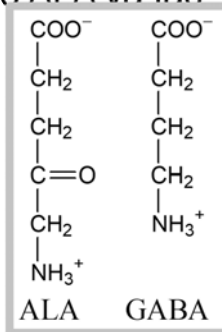
Cần sự tham gia của Zn^{2+} .

Bị ức chế bởi Pb^{2+} . Ngộ độc chì làm tăng tổng hợp ALA (do không tổng hợp được heme → giải ức chế phiên mã ALA synthase).

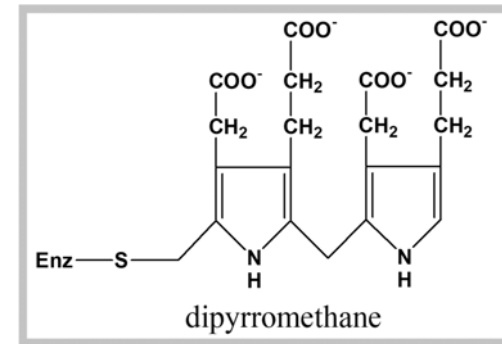
Biểu hiện thần kinh của ngộ độc chì do ALA và tác dụng trực tiếp của chì

Cơ chế độc não của ALA:

- Cấu trúc tương tự GABA (γ -aminobutyric acid) – chất dẫn truyền thần kinh
- ALA tự oxi hoá phát sinh gốc oxy tự do

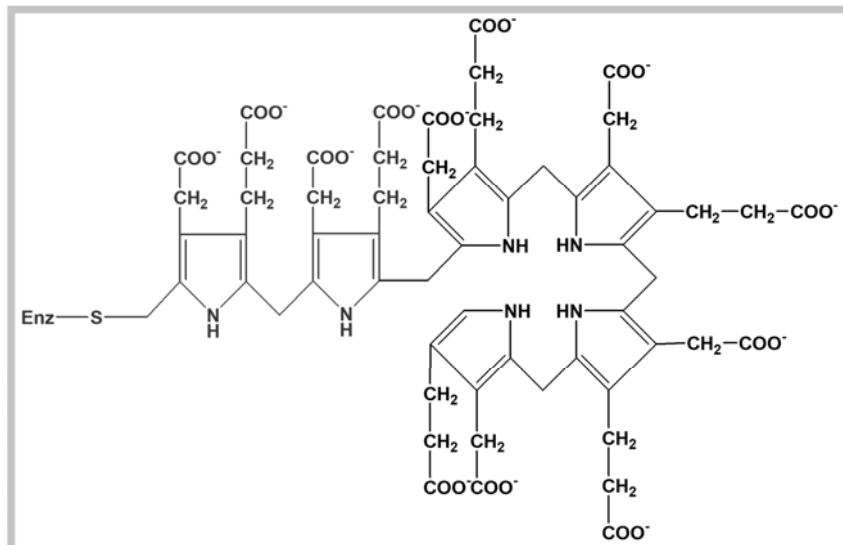


Porphobilinogen deaminase

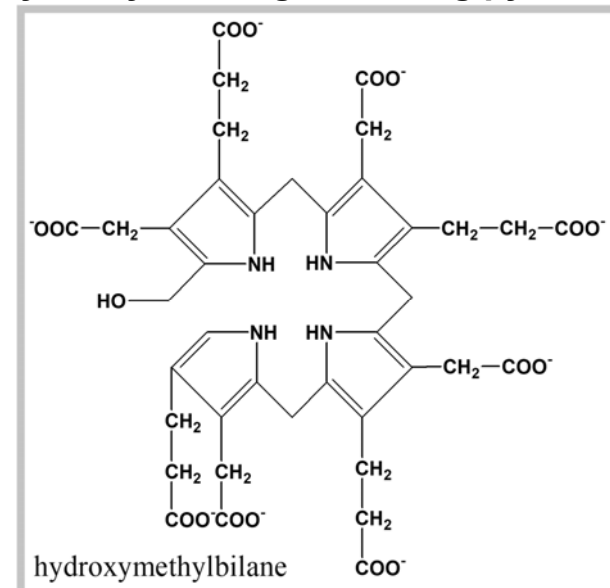


- kết gắn các PBG với nhau.
- gắn sẵn với nhóm dipyrromethane qua S của cystein, do enzyme này tự xúc tác

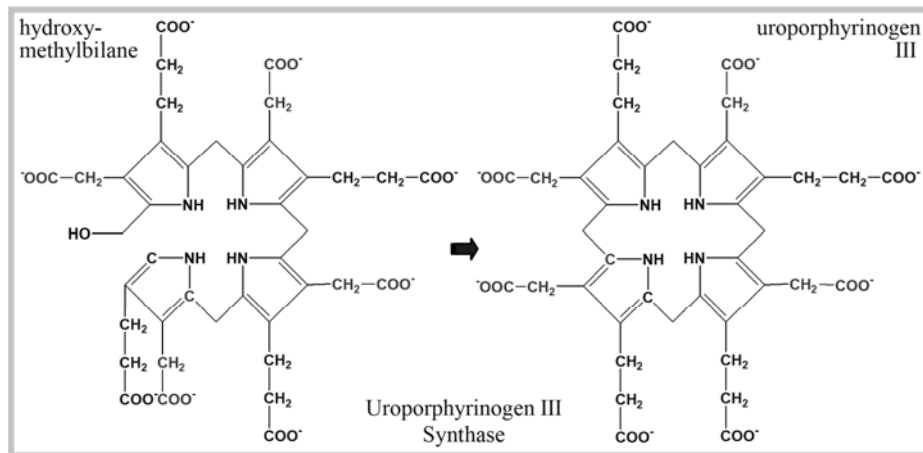
KẾT GẮN PBG



Thuỷ phân dipyrromethane của enzyme, giải phóng hydroxymethylbilane gồm 4 vòng pyrrole

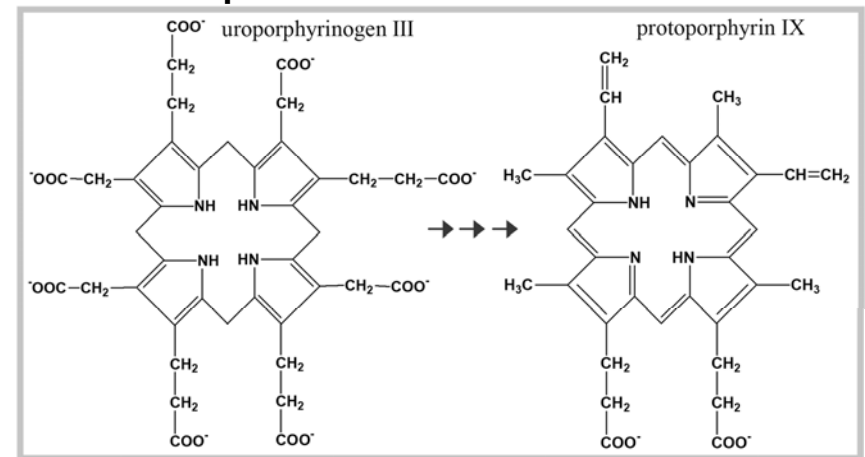


TẠO UROPORPHYRINOGEN III



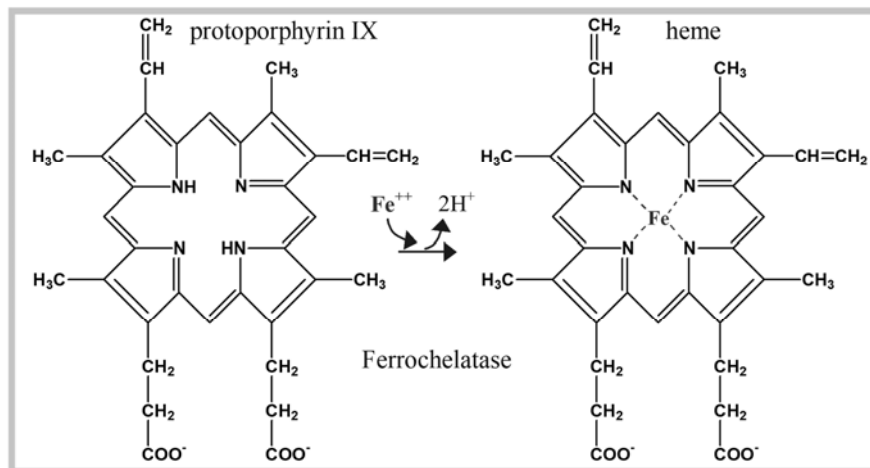
- đóng vòng
- xoay một pyrrole để tạo tetrapyrrole bất đối xứng

TẠO PROTOPORPHYRIN IX



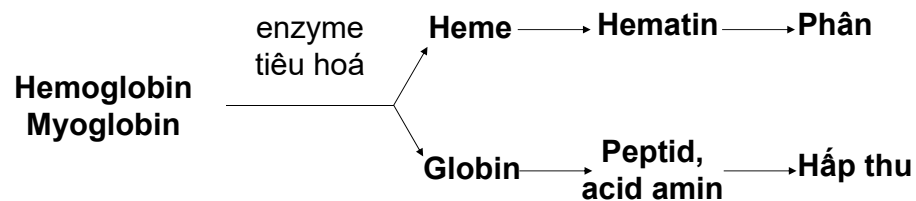
- Khử carboxyl 4 chuỗi bên acetyl thành methyl (uroporphyrinogen decarboxylase): tạo coproporphyrinogen III
- Khử carboxyl oxi hoá 2 trong số 4 nhóm propionyl thành vinyl (coproporphyrinogen oxidase): tạo protoporphyrinogen IX
- Oxi hoá tạo liên kết đôi liên hợp (protoporphyrinogen oxidase): tạo protoporphyrin IX

TẠO HEME



THOẢI HOÁ HEMOGLOBIN

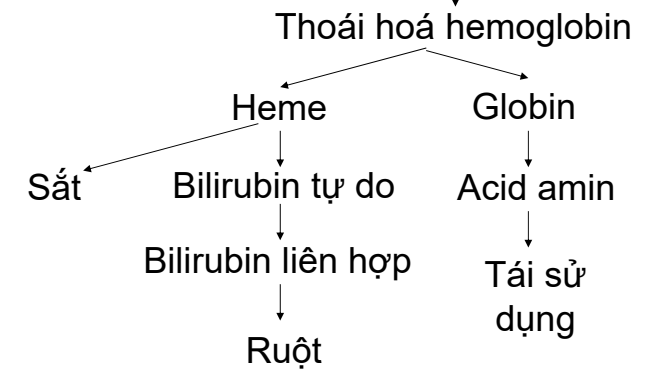
TIÊU HOÁ HEMOGLOBIN



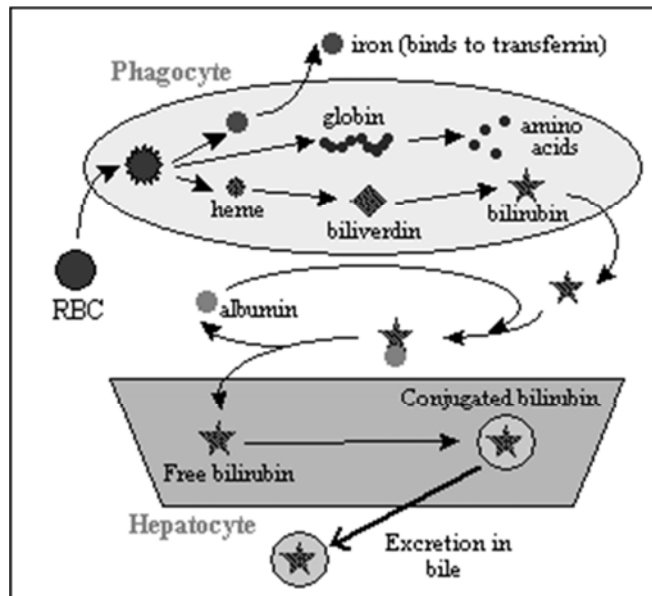
THOẢI HOÁ HEMOGLOBIN: TỔNG QUÁT

- Đời sống hồng cầu 120 ngày

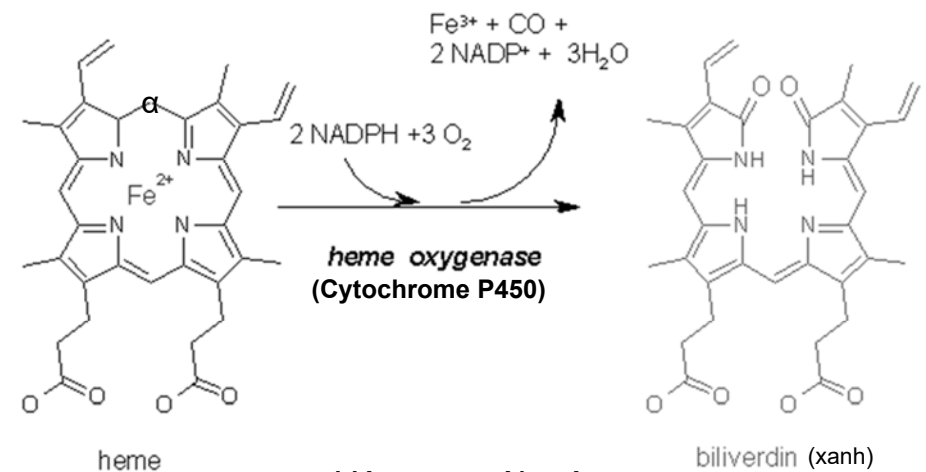
- Hồng cầu chết $\xrightarrow{\text{Đại thực bào}}$ Hệ vống nội mô (tủy xương, gan, lách)



THOẢI HOÁ HEMOGLOBIN: TỔNG QUÁT



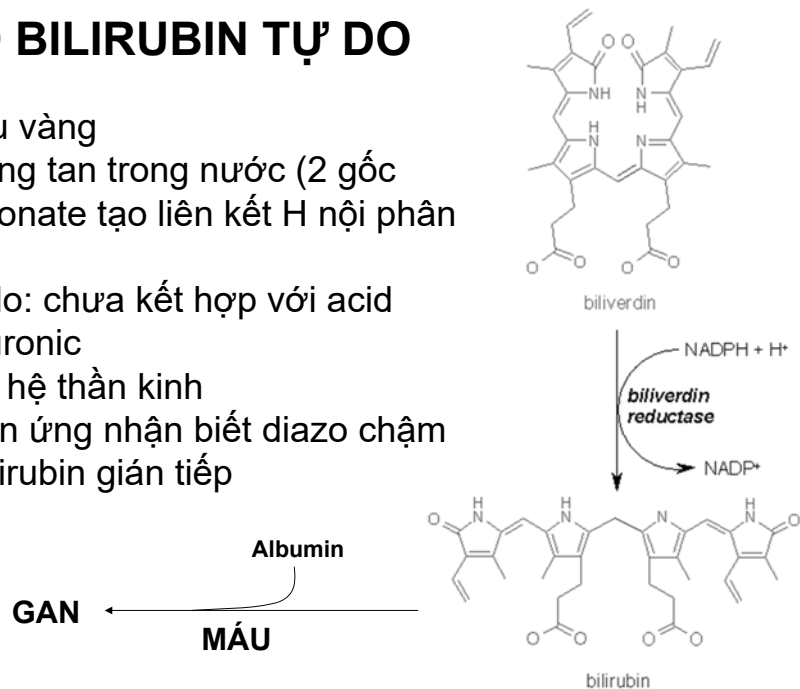
TẠO BILIVERDIN



Hệ vống nội mô
(lách: chủ yếu; gan, tủy xương)

TẠO BILIRUBIN TỰ DO

- màu vàng
- không tan trong nước (2 gốc propionate tạo liên kết H nội phân tử)
- tự do: chưa kết hợp với acid glucuronic
- độc hệ thần kinh
- phản ứng nhận biết diazo chậm
→ bilirubin gián tiếp

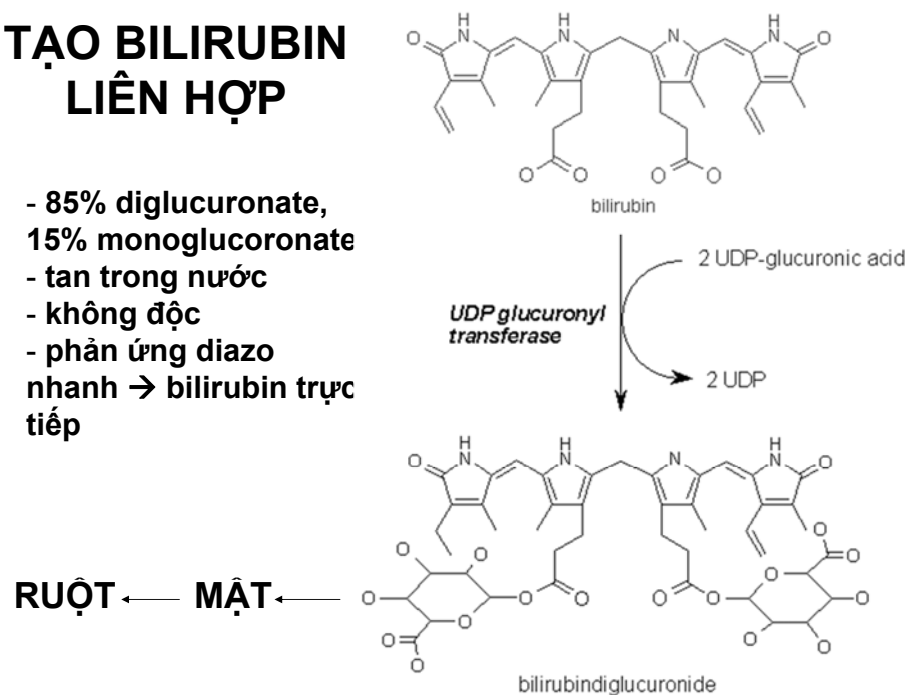


BILIRUBIN TỰ DO

- 250 – 300 mg được tạo ra/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; não: tổn thương não

TẠO BILIRUBIN LIÊN HỢP

- 85% diglucuronate, 15% monoglucuronate
- tan trong nước
- không độc
- phản ứng diazo nhanh → bilirubin trực tiếp



PHẢN ỨNG DIAZO (PHẢN ỨNG VAN DEN BERGH)

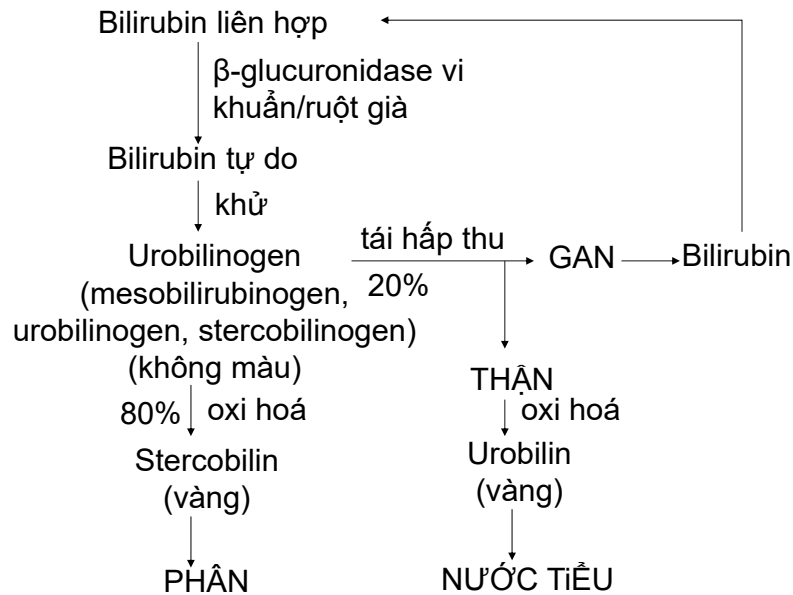
Bilirubin tự do + Alcohol + Diazo sulfanilic acid → Azobilirubin (đỏ tía)

→ Bilirubin gián tiếp

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

→ Bilirubin trực tiếp

BIẾN ĐỔI CỦA BILIRUBIN Ở RUỘT



RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ HEMOGLOBIN

Bình thường trong huyết thanh:

- Bilirubin toàn phần (Bi TP) < 10 mg/l
- Bilirubin gián tiếp (Bi GT) hay tự do (Bi TD) 2-8 mg/l (85% bi TP)
- Bilirubin trực tiếp (Bi TT) hay liên hợp (Bi LH) 0-2 mg/l (15% bi TP)

Bi TP > 20-25 mg/dl: vàng da

VÀNG DA TRƯỚC GAN

Nguyên nhân: tán huyết

- Bệnh hemoglobin (HbS, Thalasemia, Minkowski Chauffard...)
- 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

Xét nghiệm:

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

VÀNG DA TẠI GAN

Nguyên nhân:

- Bệnh di truyền thiếu hụt men liên hợp bilirubin UDP glucoronyl transferase
 - Hội chứng Crigler-Najjar (loại I, II): hoạt tính men bị giảm
 - Bệnh Gilbert: giảm thu nhận bilirubin vào tế bào gan, hoạt tính men giảm
- 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: Bilirubin tăng là chính
- Nước tiểu: muối mật (+), sắc tố mật (+)
- Phân, nước tiểu nhạt màu.

| 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 TT | Tăng | (-) | Tăng |
| Viêm gan | Tăng TT và GT | Giảm | (+) | Giảm |
| Vàng da tắc mật | Tăng TT | (-) | (+) | Vết, (-) |

Chỉ có bilirubin tự do mới qua được hàng rào máu-não → bệnh não tăng bilirubin máu (kernicterus) là do tăng bilirubin tự do.

Chỉ có bilirubin liên hợp mới có thể xuất hiện trong nước tiểu → vàng da có bilirubin nước tiểu: tăng bilirubin LH; vàng da không có bilirubin nước tiểu: tăng bilirubin không liên hợp

CHUYỂN HÓA ACID NUCLEIC

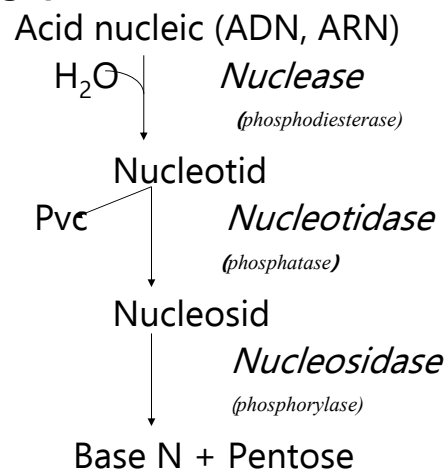
1

MỤC TIÊU

1. Trình bày được sự thoái hóa acid nucleic, base purin và base pyrimidin
2. Trình bày được các bước trong quá trình tổng hợp purin và pyrimidin nucleotid

THOÁI HÓA ACID NUCLEIC

1.1. Sơ đồ tổng quát



Base N + Pentose

Purin

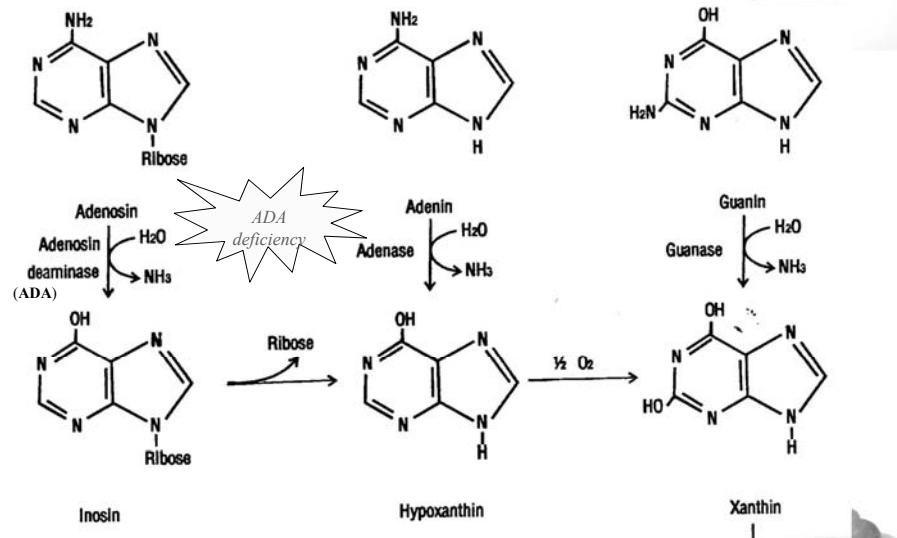
Pyrimidin

Acid uric

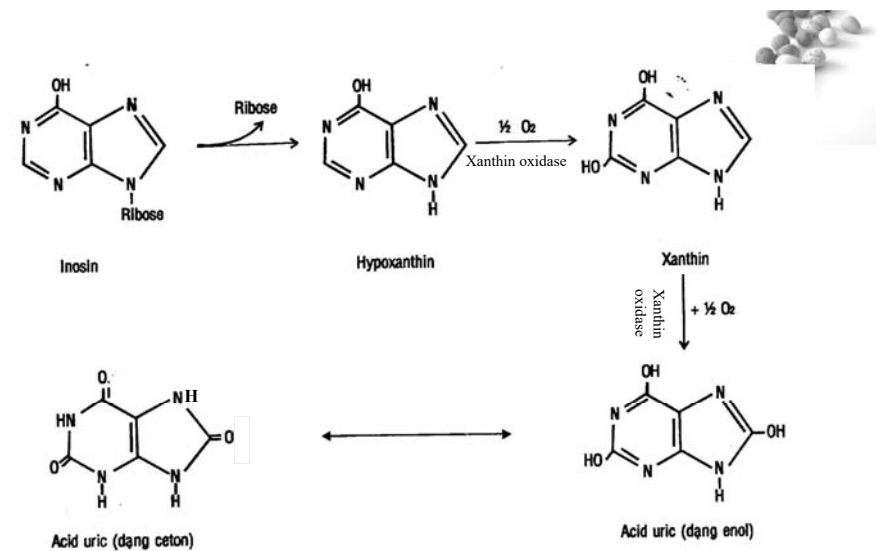
NH_3, CO_2

Urê

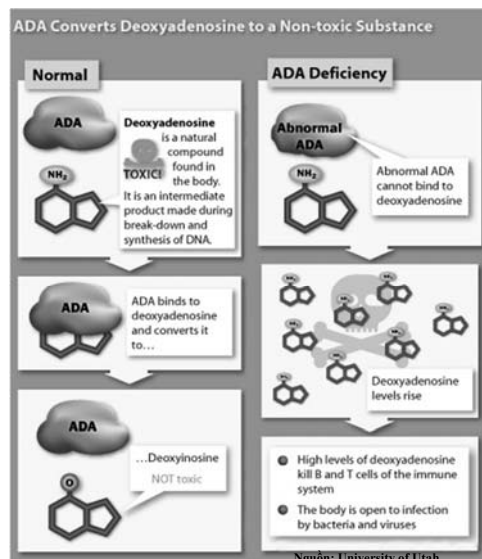
1.2. Thoái hóa base purin



2 loại phản ứng chủ yếu: khử amin thủy phân và oxy hoá



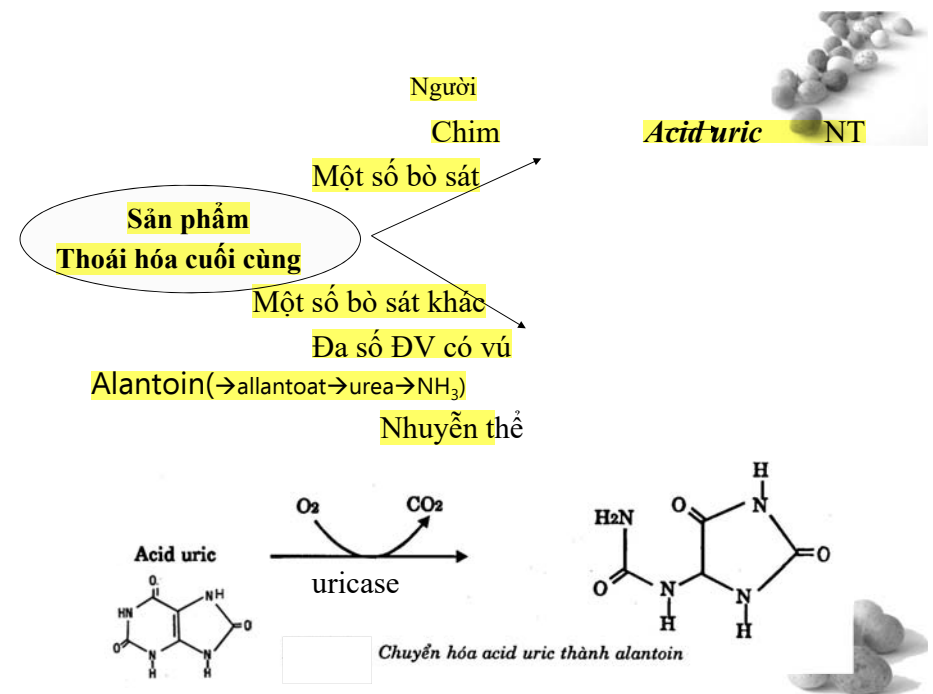
Tất cả các purin nucleotid đều thoái hóa tạo acid uric (nhưng có thể không dừng lại ở đó!)

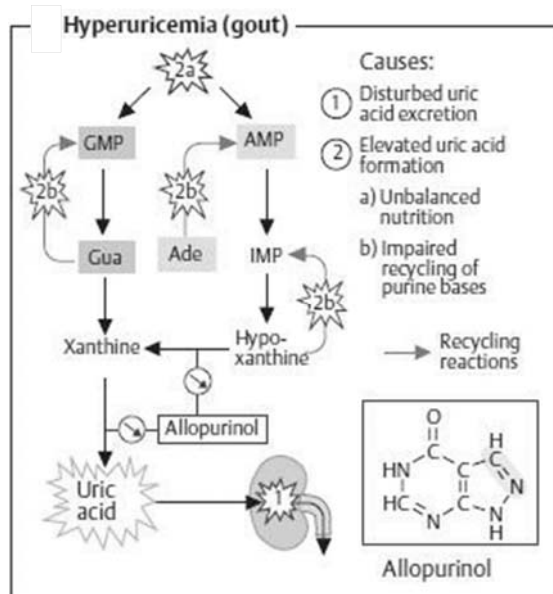


ADA DEFICIENCY

- Adenosin deaminase là enzym/pur: ADENOSIN \rightarrow INOSIN
- Thiếu ADA gây suy giảm miễn dịch nặng do giảm số lượng tb lympho B và T (quan trọng trong nhiều đáp ứng miễn dịch).

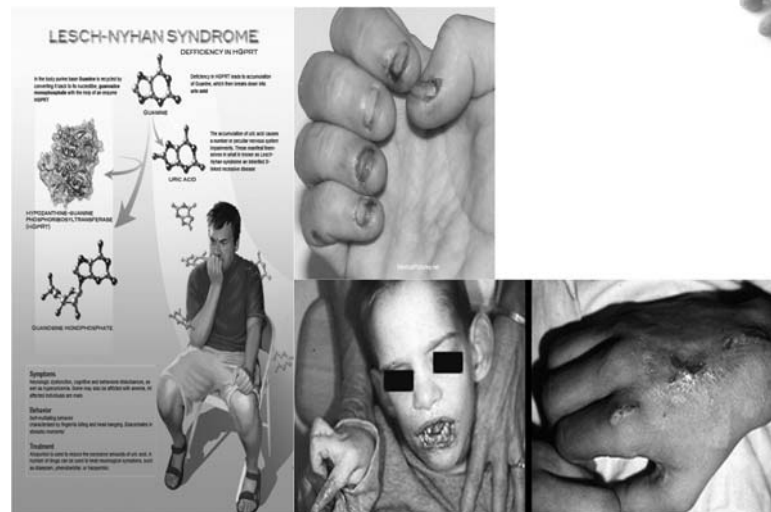
Điều trị: dùng enzym thay thế (PEG-ADA (Polyethylene glycol-modified ADA): ADA tác dụng kéo dài), truyền hồng cầu, ghép tủy xương, gene therapy.





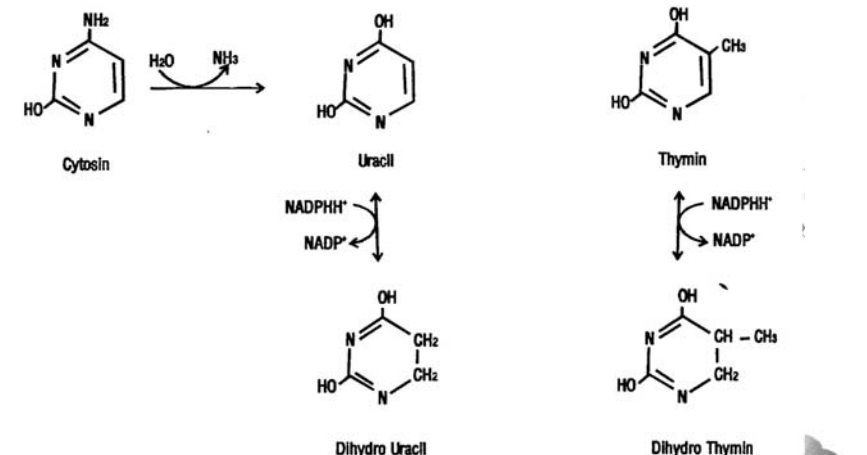
HỘI CHỨNG Lesch-Nyhan

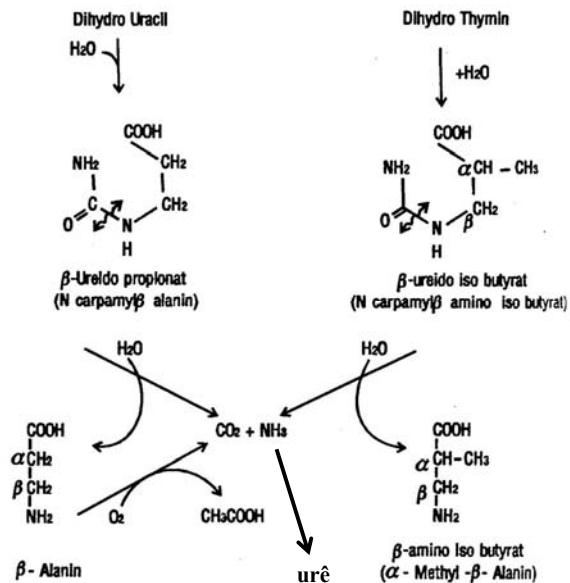
- Khiếm khuyết trong sx hoặc hoạt động của men **HGPRT**
 - Làm tăng Hypoxanthin và Guanin ($\rightarrow \uparrow$ thoái hóa thành acid uric)
- PRPP tích tụ
 - kích thích tạo thành purin nucleotid (và vì thế tăng sự thoái hóa của chúng)
- Triệu chứng tương tự như gout, nhưng kèm những triệu chứng thần kinh \rightarrow co cứng, kích động, tự làm thương tổn bản thân.



1.3. Thoái hóa base Pyrimidin

Chủ yếu ở **gan**



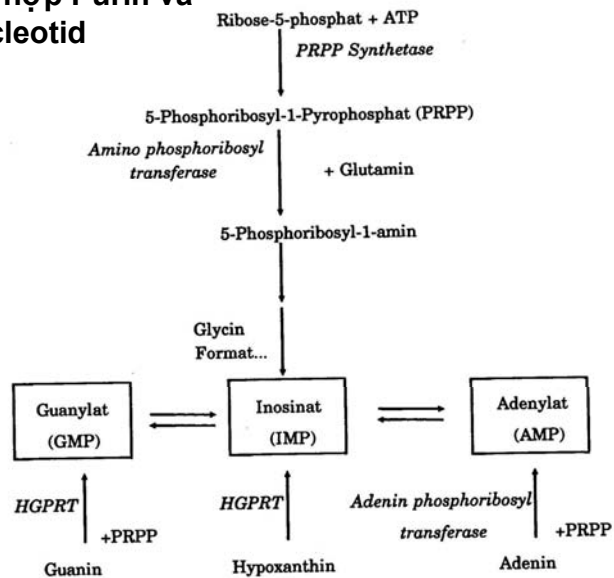


2. TỔNG HỢP ACID NUCLEIC

- Trong cơ thể, nucleotid được tổng hợp theo nhu cầu phát triển của tế bào và mô, đặc biệt khi tế bào phân chia.
- Quá trình tổng hợp chỉ tổng hợp các ribonucleotid.
- Các deoxyribonucleotid sau đó sẽ được tổng hợp từ các ribonucleotid tương ứng.
- Nguyên liệu: H₃PO₄: từ thức ăn; **Ribose: từ con đường HMP → Ribose-5-P; Base N: cơ thể tổng hợp.**
- Hai con đường :
 - Con đường tổng hợp mới (de novo pathway) : từ những tiền chất chuyển hóa (acid amin, ribose 5-P, CO₂, NH₃)
 - Con đường tận dụng (salvage pathway) : tái sử dụng base nitơ và nucleosid tự do giải phóng từ quá trình thoái hóa acid nucleic.



2.1. Tổng hợp Purin và Purin Nucleotid

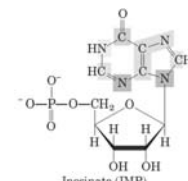
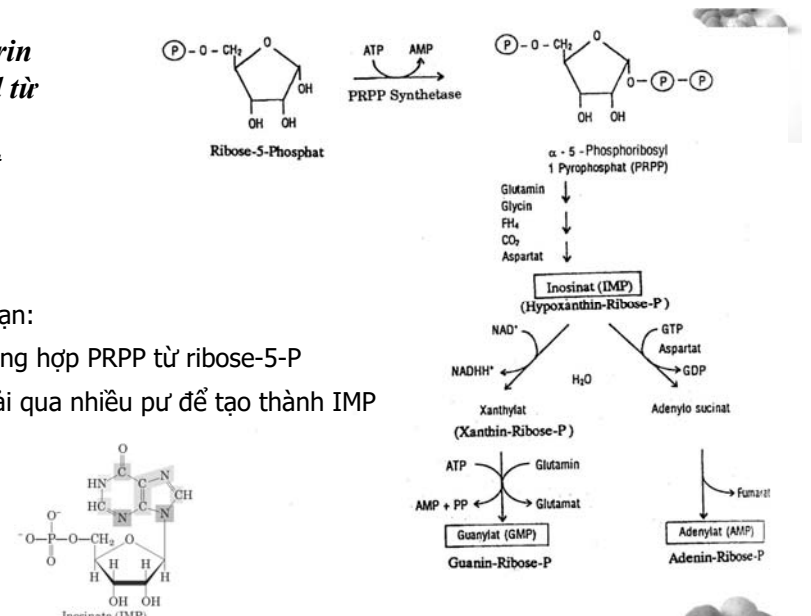


❖ TH purin nucleotid từ ribose 5-phosphat

3 giai đoạn:

Gđ 1: Tổng hợp PRPP từ ribose-5-P

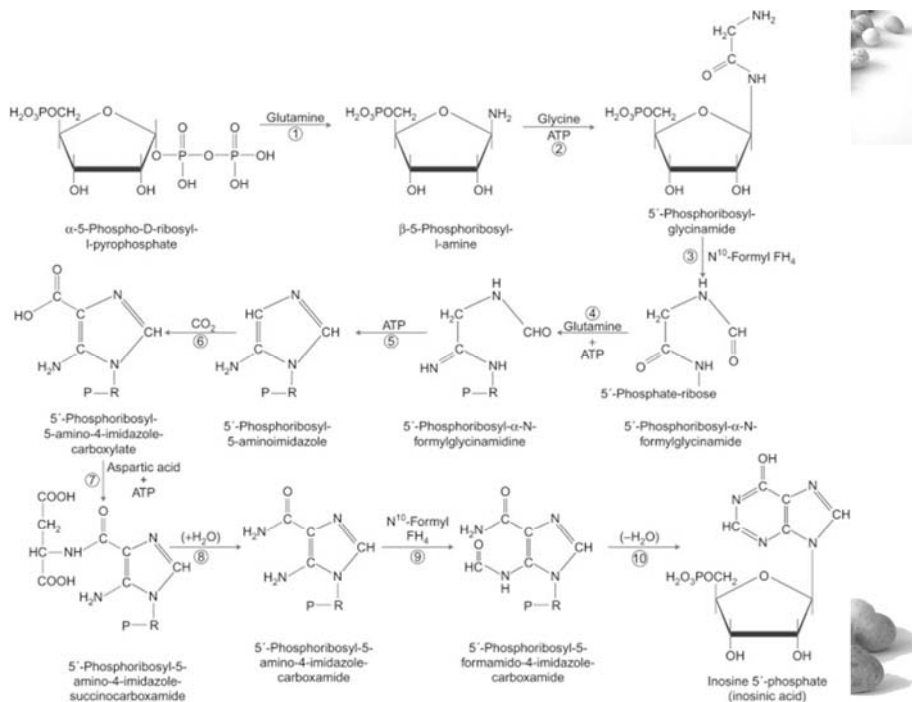
Gđ 2: Trải qua nhiều pư để tạo thành IMP



Gđ 3: **Tạo thành AMP và GMP từ IMP**

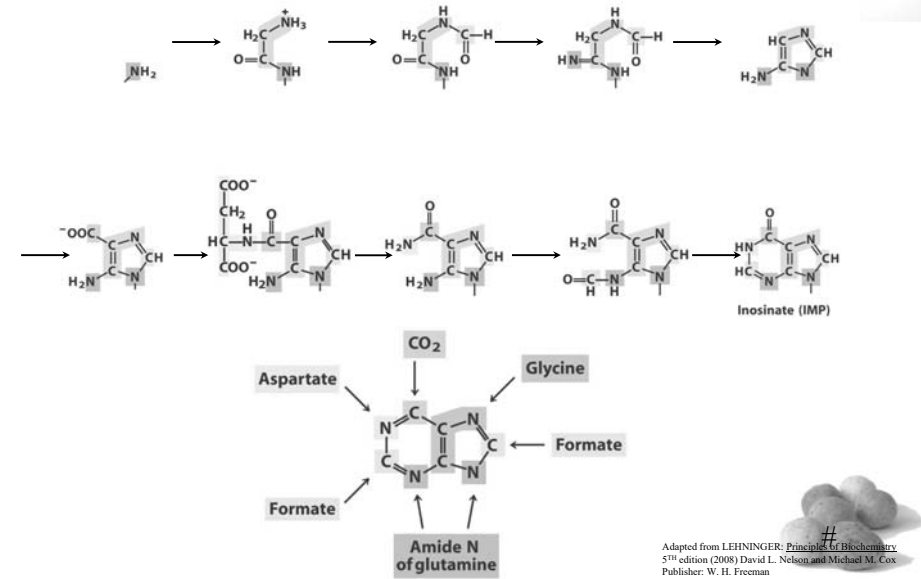


Deoxyribonucleotid được tạo thành từ ribonucleotid nhờ sự khử oxy

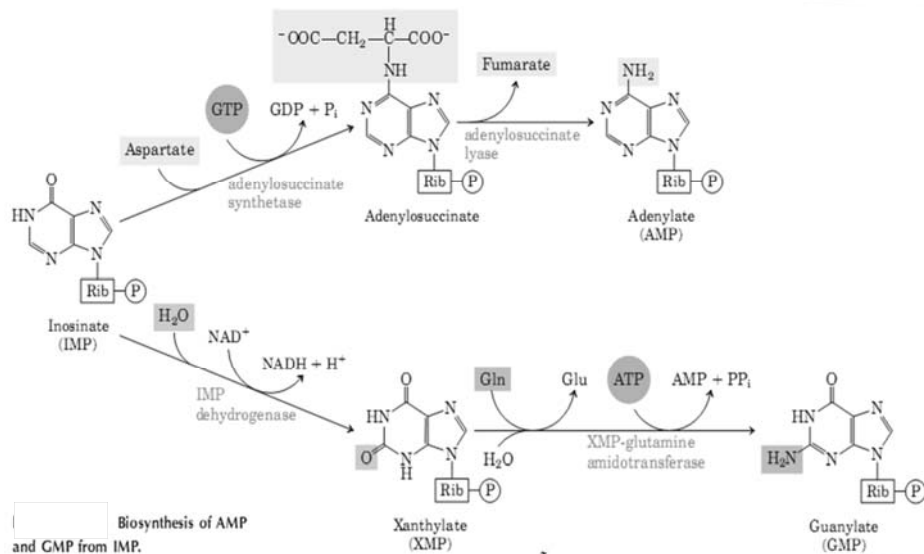


Sinh tổng hợp purin nucleotid

Những chất trung gian trong quá trình sinh tổng hợp mới purin.

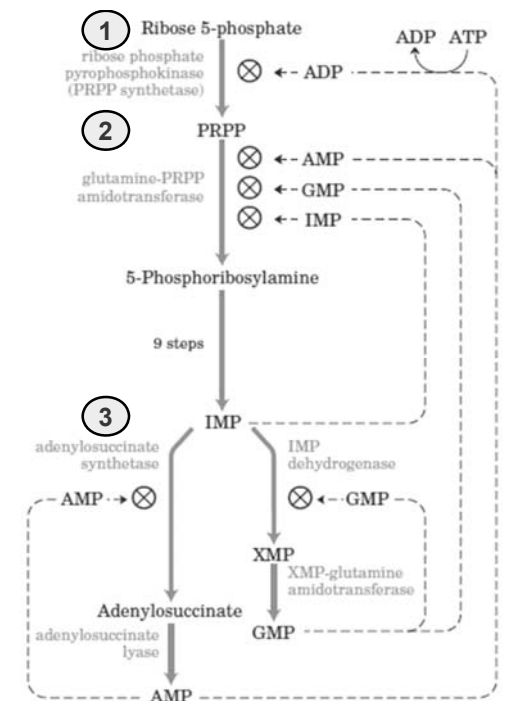


Gđ 3 : Tạo thành AMP và GMP từ IMP

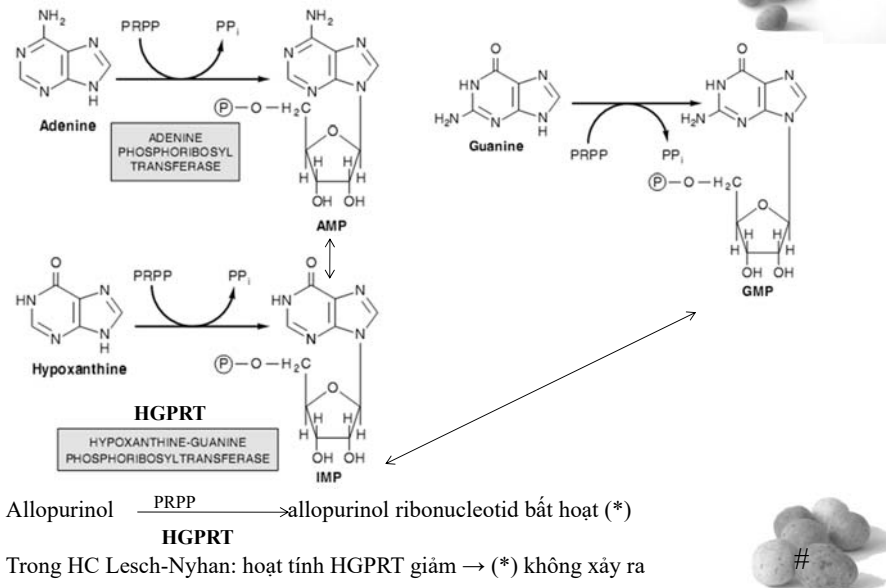


ĐIỀU HÒA TỔNG HỢP PURIN NUCLEOTID

- Gồm 3 cơ chế ức chế ngược (ức chế enzym) ở 3 Gđ
- Ở Gđ3 :
IMP → AMP cần có GTP
IMP → GMP cần có ATP
→ sự tổng hợp 2 nucleotid này có khuynh hướng cân bằng.

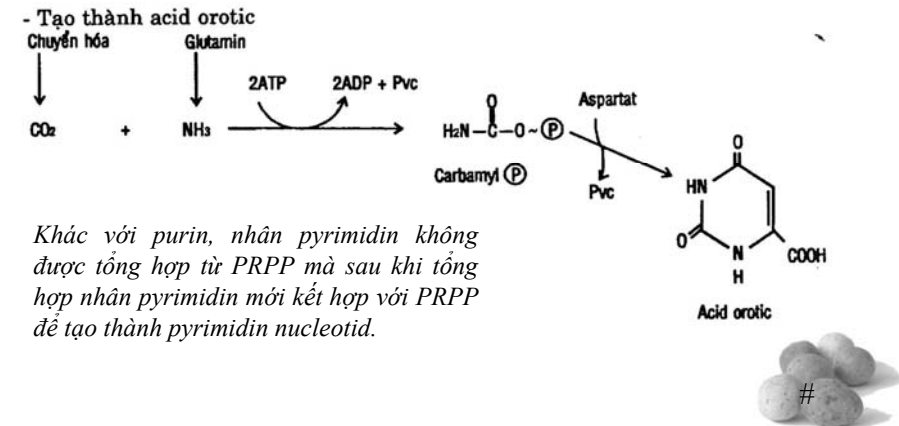


❖ **TH purin nucleotid từ việc tái sử dụng base nitơ và nucleosid tự do**

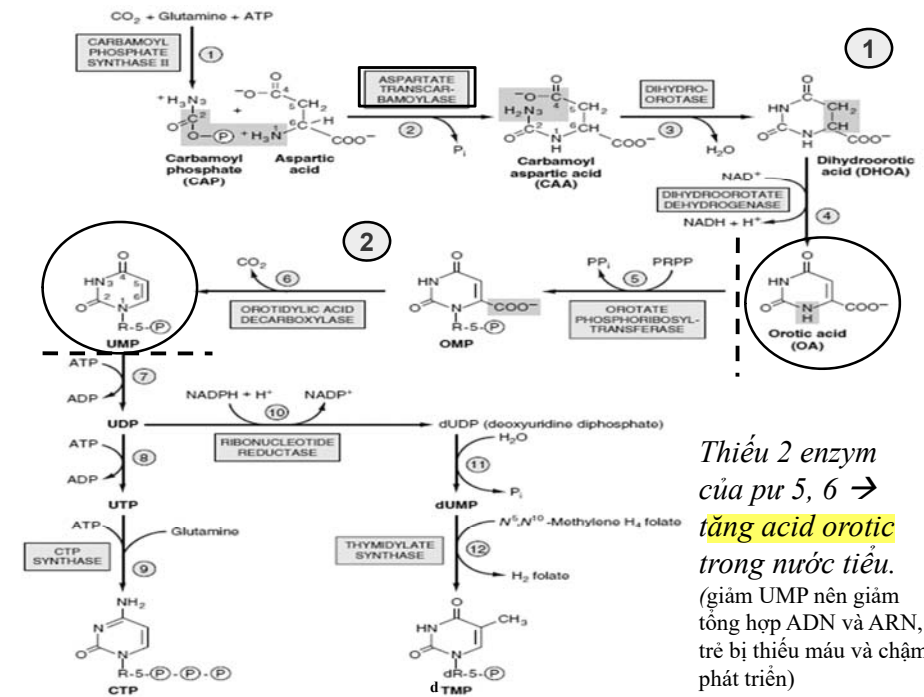
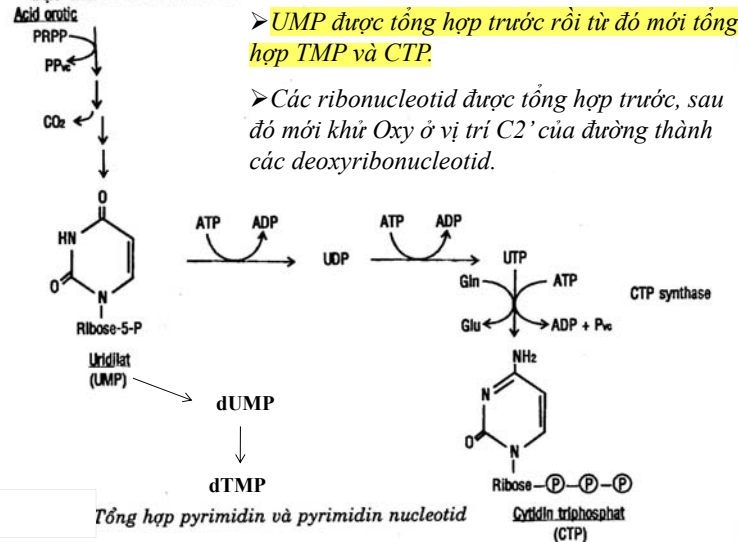


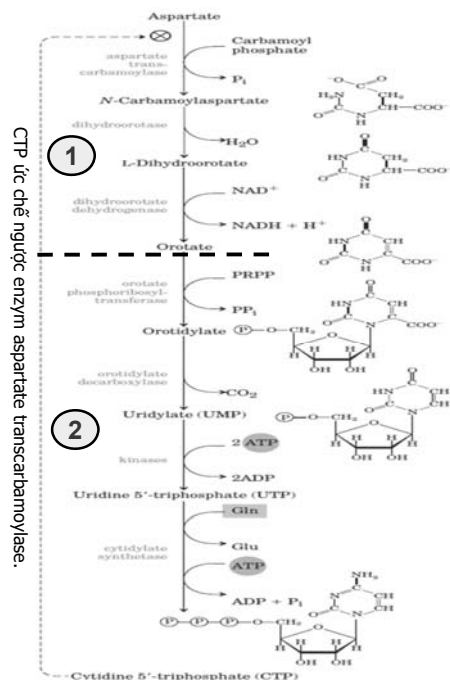
2.2. Tổng hợp Pyrimidin và Pyrimidin nucleotid

- ❖ Tận dụng lại các base pyrimidin: vd: uracil \rightarrow uridin \rightarrow UMP nhờ enzym uridin phosphorylase và uridin kinase
- ❖ Tổng hợp mới: 2 giai đoạn :



- Tạo thành các nucleotid





ĐIỀU HÒA TỔNG HỢP PYRIMIDIN NUCLEOTID

- ✓CTP ức chế aspartate transcarbamoylase (hình bên)
- ✓UMP ức chế CAP synthase
- ✓TTP không có vai trò trong ức chế ngược trên sự tổng hợp pyrimidin
- ✓ADP và GDP cũng điều hòa quá trình tổng hợp PRPP (pư 1 trong qt tổng hợp purin nucleotid) → do đó cũng điều hòa quá trình tổng hợp pyrimidin.

Nguồn gốc các nguyên tử trên Pyrimidin:

