

Vai trò của human Chorionic Gonadotropin (hCG) trong Y học sinh sản

Âu Nhật Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được cơ chế tác dụng thông qua GPCR của LH và của hCG
2. Trình bày được quá trình chuyển hóa của hCG
3. Trình bày được các tác dụng căn bản của riêng hCG

CẤU TẠO VÀ SINH TỔNG HỢP CỦA hCG

hCG là một hormone glycoprotein, được tạo thành từ sự kết hợp của 2 tiểu đơn vị α và β .

Cấu tạo của hCG rất giống cấu tạo của LH. Chúng có chung một thụ thể.

Human Chorionic Gonadotropin (hCG) là một hormone glycoprotein. hCG, như tên gọi của nó, là một hormone hướng tuyến sinh dục (gonadotrope), có nguồn gốc chủ yếu là các hội bào nuôi của nhau thai (chorionic). Một lượng rất nhỏ hCG khác được sản xuất từ tuyến yên.

hCG được tạo thành từ 2 tiểu đơn vị α và β . Chúng được tổng hợp từ 2 nhóm gene khác nhau, nằm trên hai nhiễm sắc thể khác nhau, với biểu hiện gene độc lập.

Tiểu đơn vị α của hCG được mã hóa bằng một gene duy nhất trên nhiễm sắc thể 6, là tiểu đơn vị chung cho nhiều hormone glycoprotein khác của tuyến yên gồm FSH, LH và TSH. Tiểu đơn vị này được tổng hợp tại tuyến yên và hội bào nuôi.

Trong khi đó, tiểu đơn vị β của hCG được mã hóa bằng nhiều gene khác nhau¹ trên nhiễm sắc thể 19. Tiểu đơn vị β của hCG có cấu tạo gần giống như tiểu đơn vị β của LH. Người ta tin rằng LH và hCG cùng có chung một thụ thể (LH-Chorionic Gonadotropin receptor) (LHCGR), và do đó, có thể là cùng có chung một tác dụng.

Tuy nhiên, tiểu đơn vị β của hCG vẫn có đặc thù. Tiểu đơn vị β của hCG có thêm phần kéo dài C-tận (C-terminal extension). Phần C-tận giúp cho thời gian bán hủy của hCG trở nên rất dài so với LH. Phần kéo dài C-tận so với LH cũng có thể là nguyên nhân dẫn đến tác dụng khác nhau của LH và của hCG trên LHCGR.

hCG chỉ có hoạt tính khi ở trạng thái kết hợp đầy đủ.

Hai tiểu đơn vị của hCG α và β liên kết chặt chẽ với nhau, tạo nên phân tử hCG. hCG chỉ thể hiện hoạt tính sinh học khi ở trạng thái kết hợp đầy đủ.

Khi tồn tại một mình, chuỗi β -hCG không thể gây được các hoạt tính sinh học của hCG.

Khi tồn tại một mình, các chuỗi α và β sẽ bị thoái giáng, tạo thành các mảnh đứt gãy.

Các gene chi phối chuỗi α và các gene chi phối chuỗi β được biểu hiện độc lập.

Các chuỗi α và β sẽ được lắp ghép sau khi được tổng hợp riêng lẻ.

¹ Có 6 gene mã hóa 6 β -hCG khác nhau, nằm ngay tiếp theo sau đoạn mã của tiểu đơn vị β của LH. Các gene này giữ các chức năng khác nhau.

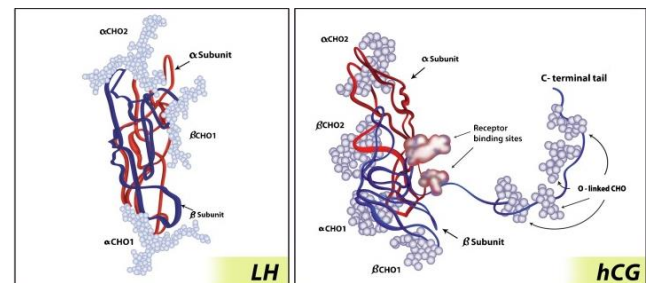
Sau khi được tổng hợp riêng rẽ, các tiểu đơn vị α và β sẽ được tập trung về bộ Golgi để lắp ghép thành hCG hoàn chỉnh. Tùy theo mức độ biểu hiện khác biệt của gene α và các gene β mà chúng ta có thể có các thành phần dôi ra (α hay β), không được sử dụng, sẽ lưu hành ở dạng đơn lẻ bất hoạt trong máu ngoại vi.

Như vậy trong máu ngoại vi, có thể tìm thấy cả hCG toàn phần, chuỗi α -hCG tự do (free α) cũng như chuỗi β -hCG tự do (free β).

Sự chênh lệch trong biểu hiện các gene thành phần của hCG tùy thuộc vào tình trạng cụ thể. Trong một số điều kiện (bệnh lý) nhất định, khảo sát sự mất cân đối trong các thành phần có thể giúp có thêm thông tin cho chẩn đoán.

Phân tử hCG được glycosyl hóa cao độ.

Phân tử hCG được glycosyl hóa cao độ. Thay đổi trong glycosyl hóa của các chuỗi α và β của hCG làm thay đổi hoạt tính sinh học của hormone này.



Hình 1: So sánh cấu tạo của hCG và của LH

Phân tử LH (trái) và phân tử hCG (phải) có cấu tạo rất giống nhau ở đoạn khởi đầu. hCG có thêm đoạn C-tận, glycosyl hóa rất mạnh.

Người ta tin rằng cấu tạo gần giống nhau làm cho hai hormone này có chung một thụ thể LHCGR, và giúp hCG có hoạt tính của LH.

Cấu trúc C-tận giúp hCG có thời gian bán hủy dài hơn LH.

Nguồn: scielo.br

THỤ THỂ CỦA hCG

Thụ thể hCG là thụ thể màng, kiểu GPCR.

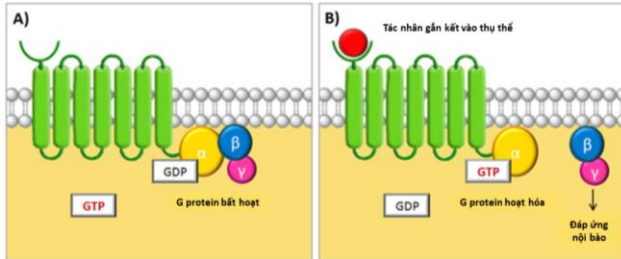
Tương tự với thụ thể của các gonadotropin khác, thụ thể của hCG là thụ thể màng, kiểu G protein-coupled receptors (GPCR).

GPCR là kiểu thụ thể protein, với phần đầu N-tận nằm ngoài tế bào, phần thân có cấu tạo dạng rắn bô, xuyên

² Trong thai kỳ với lệch bội, hay trong ung thư nguyên bào nuôi..., có sự mất cân đối trong biểu hiện các chuỗi α và β , từ đó dẫn đến thay đổi trong tỉ lệ hCG toàn phần và free β -hCG. Quan sát này có thể dùng phục vụ cho mục đích chẩn đoán.

màng nhiều lần, và phần cuối C-tận nằm bên trong màng tế bào. Như tên gọi của nó, GPCR tác động bằng cách bắt cặp với G protein. G protein là một protein nằm lân cận khu vực C-tận của GPCR.

Khi ligand đến gắn vào cấu trúc N-tận, nó gây ra các biến đổi tại vùng xuyên màng, dẫn đến kích hoạt cấu trúc C-tận. Cấu trúc C-tận bị kích hoạt chiêu mộ G protein. G protein bị kích hoạt sẽ gây một loạt phản ứng bên trong bào tương.



Hình 2: Cơ chế tổng quát của tác động thông qua GPCRs

G protein nằm gần C-tận của GPCR, ở trạng thái bất hoạt do gắn GDP. Khi ligand đến gắn vào cấu trúc N-tận, nó gây ra các biến đổi tại vùng xuyên màng, dẫn đến kích hoạt cấu trúc C-tận. Cấu trúc C-tận bị kích hoạt chiêu mộ G protein. G protein bị kích hoạt chuyển từ dạng gắn với GDP thành gắn với GTP, và giải phóng các tiểu thành phần β và γ . Các tiểu thành phần này sẽ gây một loạt phản ứng bên trong bào tương.

Nguồn: Alberts B. Molecular Biology of the Cell, 5th ed. New York: Garland Science; 2008

hCG và LH chia nhau cùng một thụ thể GPCR, gọi là thụ thể LH/choriogonadotropin (LHCGR).

Cấu tạo của vùng N-tận của LHCGR tương hợp cho cả gắn kết với cả LH lẫn hCG.

Từ lâu, dựa trên cấu tạo gần giống nhau của LH và của hCG, cũng như việc không tìm thấy thụ thể riêng của hCG, nên của người ta tin rằng LH và hCG chia nhau một thụ thể dùng chung, gọi là LHCGR.

Về mặt cấu tạo, LHCGR là một GPCR rất khác với các GPCR khác. Phần N-tận ngoài tế bào lớn (340 amino acid) cho phép thụ thể này gắn với một ligand lớn như glycoprotein³.

Phần N-tận gắn với hormone tương ứng với exon 10 của LHCGR. Exon 10 bình thường tạo ra cấu trúc 4 bậc của đầu N-tận tương hợp cho gắn kết GPCR với cả LH lẫn hCG.

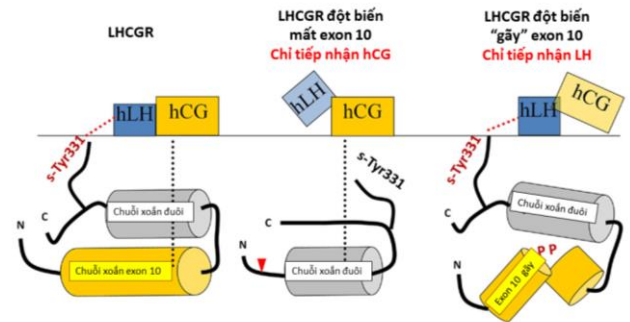
Tuy nhiên, các khảo sát giải trình tự của LHCGR được thực hiện gần đây gợi ý rằng tồn tại các biến thể khác nhau của LHCGR, cũng như gợi ý rằng các hormone LH và hCG không có tác dụng như nhau trên LHCGR.

Đột biến trên N-tận làm thay đổi cấu trúc không gian 4 bậc của đầu N-tận.

Thay đổi cấu trúc không gian làm gắn kết của GPCR khác nhau với ligand là LH hay là hCG.

Đột biến trên exon 10 của GPCR sẽ làm thay đổi cấu trúc 4 bậc của GPCR. Lúc này, GPCR với đột biến không còn nhận diện được cả hai ligand LH và hCG nữa, mà chỉ có thể nhận diện được hoặc hCG hoặc LH.

³ Các GPCRs khác chỉ có phần N-tận dài khoảng 30-50 amino acid.



Hình 3: Các biến thể của LHCGR và khả năng kết nối với ligand

Đột biến trên exon 10 của GPCR sẽ làm thay đổi cấu trúc 4 bậc của GPCR. Lúc này, GPCR với đột biến không còn nhận diện được cả hai ligand LH và hCG nữa, mà chỉ có thể nhận diện được hoặc hCG hoặc LH. LHCGR với đột biến mất exon 10 chỉ tiếp nhận ligand là hCG. LHCGR với đột biến "gãy" exon 10 chỉ tiếp nhận ligand là LH.

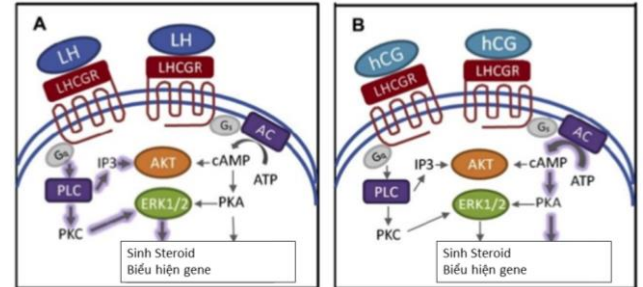
Nguồn: Grzesik P. Front. Endocrinol., 22 September 2015

Cấu tạo khác biệt của LH và của hCG dẫn đến đáp ứng khác nhau của GPCR với loại ligand.

Trong trường hợp không có đột biến, GPCR tiếp nhận cả hai ligand là LH và hCG. Tuy nhiên, cấu trúc không gian 4 bậc khác nhau của hCG và LH làm cho gắn kết của hai hormone này với ligand không hoàn toàn như nhau. Hệ quả là chúng tạo ra những đáp ứng khác nhau.

Khi ligand là LH, tế bào đáp ứng chủ yếu qua con đường PIP3/AKT hay Protein Kinase C/ERK.

Khi ligand là hCG, tế bào đáp ứng chủ yếu bằng con đường AMP vòng và Protein Kinase A.



Hình 4: Đáp ứng khác biệt của tế bào khi ligand đến gắn trên GPCRs là LH hay là hCG

Khi ligand là LH, tế bào đáp ứng chủ yếu qua con đường PIP3/AKT hay Protein Kinase C/ERK.

Khi ligand là hCG, tế bào đáp ứng chủ yếu bằng con đường AMP vòng và Protein Kinase A.

Nguồn: Janet Choi, Johan Smits. Mol Cell Endocrin. Vol 383, Issues 1-2, 5 March 2014

Các biến thể hCG khác nhau cũng gây các đáp ứng khác nhau khi gắn với GPCR.

Do tiểu đơn vị β của hCG được mã hóa bằng nhiều gene khác nhau, nên có nhiều biến thể của hCG.

Mỗi biến thể này gây ra các tác dụng khác nhau khi gắn vào N-tận của GPCR.

CHUYỂN HÓA CỦA hCG

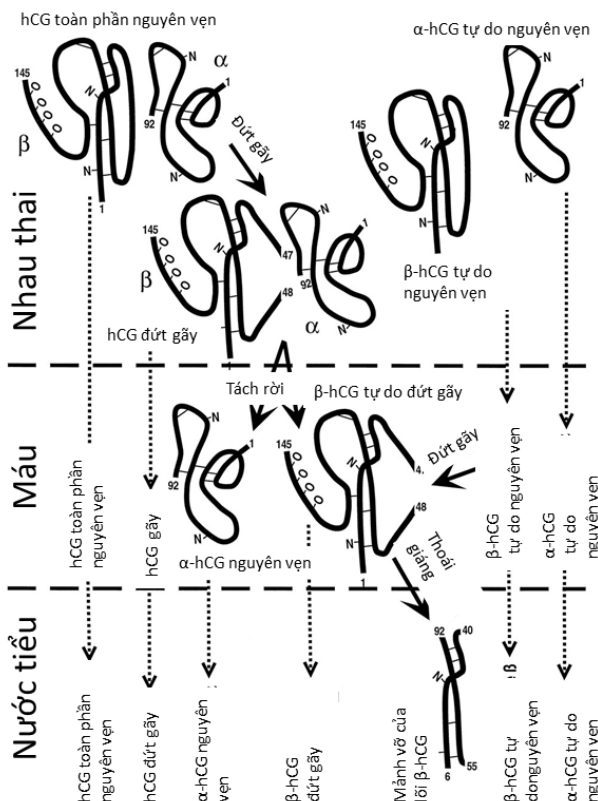
T_{1/2} của hCG khoảng 36 giờ, rất dài so với LH. T_{1/2} dài đảm bảo hCG duy trì được hoạt tính LH một cách hiệu quả trong thời gian dài.

Cấu tạo mang đoạn C-tận của hCG làm thời gian bán hủy của nó rất dài. Nếu như thời gian bán hủy của LH chỉ là 20 phút, thì thời gian bán hủy của hCG lên đến 36 giờ.

T $\frac{1}{2}$ dài đảm bảo hCG duy trì được hoạt tính LH một cách hiệu quả trong thời gian dài.

Cả hCG toàn phần lẫn các đơn vị thành phần đều có thể hiện diện trong máu.

Chuyển hóa hCG bao gồm sự thải trừ trực tiếp hCG nguyên vẹn, hiện tượng tách rời các chuỗi, hiện tượng thoái giáng và hiện tượng đứt gãy. Các hiện tượng này dẫn đến sự hiện diện trong máu và trong nước tiểu của mọi thành phần khác nhau của tiến trình chuyển hóa và thoái giáng hCG.



Hình 5: Các sản phẩm của tiến trình thoái giáng hCG

Các con đường của chuyển hóa hCG bao gồm thải trừ trực tiếp không qua thoái giáng, tách rời chuỗi, thoái giáng và đứt gãy. Tiến trình này tạo ra hàng loạt các sản phẩm khác nhau trong máu và trong nước tiểu.

Nguồn: Cole L. Clinical chemistry 1997

CHỨC NĂNG SINH LÝ CỦA hCG

Hiện diện của hCG trong máu mẹ là bằng chứng của hiện tượng làm tổ.

Ngày thứ 10 sau thụ tinh, hợp bào nuôi đã phá vỡ được các mạch máu xoắn ốc của nội mạc, tiếp xúc trực tiếp với máu mẹ. Từ hồ máu sơ khai, những phân tử hCG đầu tiên sẽ đi vào máu mẹ.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology, 8th edition. Tác giả Jerome F. Strauss III và Robert L. Barbieri. Nhà xuất bản Saunders Elsevier 2019.
2. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

Hiện diện của hCG là bằng chứng của hiện diện của nguyên bào nuôi, là bằng chứng của hoạt động làm tổ của trứng thụ tinh. hCG là bằng chứng sinh hóa của thai kỳ. Người phụ nữ được xem như có thai về mặt sinh hóa.

Do có cấu trúc tương tự LH, hCG từ hợp bào nuôi có hoạt tính LH, chuyển hoàng thể chu kỳ thành hoàng thể thai kỳ.

hCG có hoạt tính hướng tuyến sinh dục. Cấu tạo giống LH giúp hCG có thể thay thế hoàn toàn LH và đảm trách nhiệm vụ của LH.

Trong một chu kỳ không có thai, sự ly giải hoàng thể sẽ bắt đầu xảy ra từ ngày thứ 11 sau phóng noãn.

Trong chu kỳ có thai, sự có mặt đúng lúc của hCG vào thời điểm LH tuyến yên bị sút giảm sẽ giúp hoàng thể tiếp tục tồn tại và phát triển thành hoàng thể thai kỳ. Hoàng thể thai kỳ tiếp tục hoạt động sản xuất steroid sinh dục để duy trì thai kỳ.

hCG phản ánh hoạt động của lá nuôi.

Lá nuôi có nguồn gốc từ khối tế bào ngoại bì lá nuôi. Lá nuôi sản xuất hCG.

Phôi thai có nguồn gốc từ khối tế bào trong (ICM). Hoạt động của lá nuôi tương đối độc lập với sinh tồn và phát triển của phôi thai.

Vì thế, diễn biến của hCG phản ánh hoạt động của lá nuôi hơn là phản ánh tình trạng của phôi thai.

Trong khảo sát hoạt năng của lá nuôi, tức là diễn biến của làm tổ⁴, lá nuôi có hoạt năng bất thường⁵, hay các bệnh lý của lá nuôi⁶ thì diễn biến hCG (và các thành phần) là chỉ báo quan trọng.

Trong khi đó, để khảo sát phát triển bào thai, thì chính khảo sát phôi thai bằng hình ảnh học mới là chỉ báo quan trọng.

hCG có thể được dùng như một chất có hoạt tính LH.

Do cấu tạo tương tự LH, nên có thể dùng hCG cho một số trường hợp cần phải gây ra một hoạt tính LH ngoại sinh⁷.

Một ví dụ rõ ràng nhất của ứng dụng này là gây trưởng thành cuối cùng của noãn bào bằng hCG thay vì bằng LH.

hCG có tác động thúc đẩy sự xâm nhập của nguyên bào nuôi và tái cấu trúc mạch máu màng rụng.

hCG tác động trên các tế bào trực tiếp tiếp xúc với nguyên bào nuôi tạo ra thay đổi trong cấu trúc thành mạch các mạch máu xoắn ốc, đảm bảo màng rụng hóa... là các biến đổi quan trọng giúp cho tiến trình phát triển của bào thai.

⁴ Thai ngoài tử cung có hoạt năng lá nuôi suy giảm do vị trí làm tổ bất thường

⁵ Thai kỳ với thai lệch bội, lá nuôi kém phát triển với mất cân đối trong điều hòa gene α -hCG và các gene β -hCG

⁶ Thai trứng, ung thư nguyên bào nuôi với hoạt động sản xuất hCG tăng mạnh

⁷ Tuy nhiên, sự khác biệt về tác dụng trên LHCGR giữa 2 ligand hCG và LH là điều làm cho các tác dụng LH thu được không hoàn toàn giống nhau.