

HÓA SINH

(Sách đào tạo hệ cử nhân kĩ thuật xét nghiệm y học)

Chủ biên: PGS.TS. Tạ Thành Văn



HÓA SINH

(SÁCH ĐÀO TẠO HỆ CỬ NHÂN KỸ THUẬT XÉT NGHIỆM Y HỌC)

Mã số: ĐK.01.Y.04

Chủ biên: PGS.TS. Tạ Thành Văn

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

HÀ NỘI - 2011

CHỈ ĐẠO BIÊN SOẠN:

Vụ Khoa học và Đào tạo, Bộ Y tế

CHỦ BIÊN:

PGS.TS. Tạ Thành Văn

NHỮNG NGƯỜI BIÊN SOẠN:

PGS.TS. Nguyễn Thị Hà

PGS.TS. Tạ Thành Văn

TS. Đặng Thị Ngọc Dung

THƯ KÝ BIÊN SOẠN:

TS. Trần Văn Khánh

TỔ CHỨC BÀN THẢO:

ThS. Phí Văn Tâm

TS. Nguyễn Mạnh Pha

ThS. Phí Nguyệt Thanh

© Bản quyền thuộc Bộ Y tế (Vụ Khoa học và Đào tạo)

LỜI GIỚI THIỆU

Thực hiện một số điều luật của Luật Giáo dục, Bộ Giáo dục và Đào tạo và Bộ Y tế đã ban hành Chương trình khung đào tạo đại học ngành Y tế. Bộ Y tế tổ chức biên soạn tài liệu dạy - học các môn cơ sở, chuyên môn và cơ bản chuyên ngành theo khung chương trình trên nhằm từng bước xây dựng bộ sách chuẩn phục vụ cho công tác đào tạo nhân lực y tế.

Sách *Hóa sinh* được biên soạn dựa trên chương trình giáo dục của Trường Đại học Y Hà Nội và Bộ Y tế trên cơ sở chương trình khung dành cho đối tượng Cử nhân kỹ thuật xét nghiệm Y học đã được phê duyệt. Cuốn sách gồm 3 phần chính: Cấu tạo chất, Chuyển hóa chất, Hóa sinh mô và cơ quan.

Phần Cấu tạo chất trình bày về cấu tạo, tính chất và vai trò của các chất hữu cơ cơ bản cấu tạo nên cơ thể sống và những khái niệm cơ bản về năng lượng sinh học.

Phần Chuyển hóa chất trình bày về quá trình chuyển hóa của các chất carbohydrat, lipid, acid amin và protein, acid nucleic và sinh tổng hợp protein, sự chuyển hóa và cơ chế tác dụng của hormon.

Phần Hóa sinh mô và cơ quan trình bày quá trình chuyển hóa chất xảy ra ở các mô và cơ quan chủ yếu của cơ thể, thành phần hóa học của máu và một số dịch sinh học khác.

Sách *Hóa sinh* đã được Hội đồng chuyên môn thẩm định sách và tài liệu dạy học của Bộ Y tế thẩm định ngày 27/11/2010. Bộ Y tế ban hành làm tài liệu dạy học chính thức của ngành Y tế. Trong thời gian từ 3 đến 5 năm, sách phải được hiệu chỉnh, bổ sung và cập nhật.

Bộ Y tế xin chân thành cảm ơn các tác giả đã dành nhiều thời gian và công sức để hoàn thành cuốn sách này, cảm ơn PGS. TS. Vũ Thị Phương và PGS. TS. Đào Kim Chi đã đọc và cho ý kiến phản biện để cuốn sách được hoàn chỉnh kịp thời phục vụ cho công tác đào tạo nhân lực ngành Y tế.

Lần đầu xuất bản, chúng tôi mong nhận được ý kiến đóng góp của đồng nghiệp, các bạn sinh viên và độc giả để những lần xuất bản sau được hoàn thiện hơn.

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

LỜI NÓI ĐẦU

Hóa sinh Y học là môn Y học cơ sở nghiên cứu bản chất của sự sống, bao gồm cấu tạo và chuyển hóa chất trong tế bào sống ở điều kiện bình thường cũng như tình trạng bệnh lý.

Cuốn giáo trình Hóa sinh này dùng cho đối tượng sinh viên đại học hệ Cử nhân Kỹ thuật xét nghiệm Y học được biên soạn dựa trên chương trình khung do Bộ Giáo dục và Đào tạo ban hành, bao gồm 3 phần: Cấu tạo chất, Chuyển hóa chất, Hóa sinh mô và cơ quan.

Phần Cấu tạo chất trình bày về cấu tạo, tính chất và vai trò của các chất hữu cơ cơ bản cấu tạo nên cơ thể sống như carbohydrat, lipid, acid amin và protein, acid nucleic, cấu trúc và chức năng của enzym, những khái niệm cơ bản về năng lượng sinh học.

Phần Chuyển hóa chất trình bày về quá trình chuyển hóa của các chất carbohydrat, lipid, acid amin và protein, acid nucleic và sinh tổng hợp protein, sự chuyển hóa và cơ chế tác dụng của hormon.

Phần Hóa sinh mô và cơ quan trình bày quá trình chuyển hóa chất xảy ra ở các mô và cơ quan chủ yếu của cơ thể, thành phần hóa học của máu và một số dịch sinh học khác.

Hy vọng cuốn sách đáp ứng được nhu cầu học tập về Hóa sinh của sinh viên hệ Cử nhân Kỹ thuật Y học tại các Trường Đại học Y và Dược, Trường Đại học Kỹ thuật Y tế cũng như nhu cầu tham khảo của các độc giả quan tâm đến môn khoa học này.

Trong lần xuất bản này, cuốn sách có thể có những khiếm khuyết, tập thể tác giả mong nhận được những ý kiến nhận xét và góp ý của bạn đọc để lần xuất bản sau của cuốn sách sẽ được hoàn thiện hơn.

Thay mặt các tác giả

PGS.TS. Tạ Thành Văn

MỤC LỤC

<i>Lời giới thiệu</i>		3
<i>Lời nói đầu</i>		5
Chương I. Enzym	<i>Nguyễn Thị Hà</i>	11
Danh pháp và phân loại enzym		11
Cấu trúc phân tử enzym		14
Cấu trúc và chức năng của các coenzym		17
Cơ chế xúc tác của enzym		19
Động học enzym		21
Các yếu tố ảnh hưởng đến hoạt động của enzym		23
Chương II. Hóa sinh Hormon	<i>Nguyễn Thị Hà</i>	26
Phân loại hormon		27
Cơ chế tác dụng của hormon		28
Hormon protein, polypeptid		29
Hormon là dẫn xuất acid amin		35
Hormon steroid		39
Hormon eicosanoid		44
Chương III. Năng lượng sinh học	<i>Tạ Thành Văn</i>	45
Bản chất sự hô hấp tế bào		45
Sự phosphoryl oxy hóa		48
Chu trình acid citric		50
Chương IV. Carbohydrat	<i>Tạ Thành Văn</i>	53
<i>Phần 1: Hóa học Carbohydrat</i>		53
Monosaccarid		53
Oligosaccarid		56
Polysaccarid		57
<i>Phần 2: Chuyển hóa Carbohydrat</i>		60
Sự thoái hóa của carbohydrat		60
Sự tổng hợp glucose (con đường tân tạo glucose)		66

Tổng hợp lactose	68
Chuyển hóa glycogen	68
Chương V. Lipid	<i>Tạ Thành Văn</i> 72
<i>Phần 1: Hóa học Lipid</i>	72
Thành phần cấu tạo của lipid	72
Lipid thuần	76
Lipid tạp	77
<i>Phần 2: Chuyển hóa Lipid và Lipoprotein</i>	83
Thoái hóa của lipid ở tế bào	83
Tổng hợp lipid ở tế bào	93
Chuyển hóa cholesterol	99
Lipoprotein - dạng vận chuyển lipid trong máu	99
Chương VI. Acid amin, protein và hemoglobin	<i>Tạ Thành Văn</i> 102
<i>Phần 1: Hóa học acid amin, protein và hemoglobin</i>	102
Acid amin	102
Peptid	104
Protein	105
Hemoglobin	108
<i>Phần 2: Chuyển hóa acid amin và hemoglobin</i>	112
Sự thủy phân protein thành acid amin	112
Sự thoái hóa acid amin	113
Sự tổng hợp các acid amin	119
Chuyển hóa hemoglobin	120
Chương VII. Acid nucleic và sinh tổng hợp protein	<i>Tạ Thành Văn</i> 124
<i>Phần 1: Acid nucleic</i>	124
Thành phần hóa học của acid nucleic	124
Deoxyribonucleic acid (DNA)	127
Ribonucleic acid (RNA)	128
Chuyển hóa nucleotid	128
Chuyển hóa acid nucleic	131

Phần 2: Sinh tổng hợp protein		140
Sinh tổng hợp protein ở tế bào không nhân		140
Sinh tổng hợp protein ở tế bào nhân thật		147
Chương VIII. Sự trao đổi muối nước	<i>Nguyễn Thị Hà</i>	148
Nước trong cơ thể		148
Các chất vô cơ		150
Sự trao đổi muối nước		154
Rối loạn nước và điện giải		157
Chương IX. Hóa sinh gan	<i>Đặng Thị Ngọc Dung</i>	159
Thành phần hóa học của nhu mô gan		159
Chức năng chuyển hóa carbohydrat, lipid và protein của gan		160
Chức năng tạo mật		162
Chức năng khử độc		163
Một số xét nghiệm hóa sinh thông thường		
đánh giá tình trạng bệnh lý của gan		163
Chương X. Hóa sinh thận và nước tiểu	<i>Đặng Thị Ngọc Dung</i>	166
Thận		166
Nước tiểu		171
Chương XI. Hóa sinh máu và dịch sinh học	<i>Đặng Thị Ngọc Dung</i>	175
Hóa sinh máu		175
Hóa sinh dịch não tủy		180
Hóa sinh sữa		182
Hóa sinh dịch vị		184
Hóa sinh bạch huyết		185
<i>Tài liệu tham khảo</i>		186

Chương I

ENZYM

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được cách gọi tên, phân loại theo quốc tế của enzym và ví dụ cho mỗi loại.
2. Trình bày được thành phần cấu tạo, trung tâm hoạt động và các dạng cấu trúc của phân tử enzym.
3. Trình bày được các yếu tố ảnh hưởng đến hoạt động của enzym.

Enzym là những chất xúc tác sinh học đặc biệt của cơ thể sống, có bản chất là protein, có tác dụng xúc tác cho hầu hết các phản ứng hoá sinh xảy ra trong cơ thể sống.

Enzym có một số tính chất giống các chất xúc tác hoá học thông thường:

- Các enzym không bị tiêu hao và không được sinh ra thêm trong quá trình phản ứng.
- Các enzym không tạo ra phản ứng, nhưng chúng làm tăng đáng kể tốc độ phản ứng; tuy nhiên enzym không làm thay đổi hằng số cân bằng của phản ứng mà nó xúc tác.

Enzym có những tính chất khác với các chất xúc tác hoá học thông thường:

- Enzym có bản chất là protein.
- Các enzym có tính đặc hiệu cao (đặc hiệu tuyệt đối) đối với một cơ chất, nhưng cũng có thể có tính đặc hiệu rộng rãi hơn (đặc hiệu tương đối) đối với một vài cơ chất có cấu trúc gần giống nhau.
- Các enzym thường hoạt động ở vùng nhiệt độ và vùng pH nhất định.

1. DANH PHÁP VÀ PHÂN LOẠI ENZYM

1.1. Danh pháp

Có 4 cách gọi tên enzym.

1.1.1. Tên cơ chất và thêm tiếp vĩ ngữ ase

Ví dụ: cơ chất là urê, tên enzym là urease; cơ chất là protein, tên enzym là proteinase..

1.1.2. Tên tác dụng và thêm tiếp vĩ ngữ ase

Ví dụ: tác dụng oxy hoá, tên enzym là oxidase; tác dụng trao đổi amin, tên enzym là amino transferase; tác dụng khử nhóm CO₂, tên enzym là decarboxylase; ...

1.1.3. Tên cơ chất, tác dụng và thêm tiếp vĩ ngữ ase

Ví dụ: cơ chất là lactat, tác dụng khử hydro, tên enzym là lactat dehydrogenase; cơ chất là tyrosin, tác dụng khử nhóm CO₂, tên enzym là tyrosin decarboxylase; ...

1.1.4. Tên thường gọi: cách gọi tên này không có tiếp vĩ ngữ ase.

Ví dụ: pepsin, trypsin, chymotrypsin, ...

1.2. Phân loại enzym

Để chuẩn hoá cách gọi tên và phân loại enzym, tiểu ban enzym (Enzyme Commission: EC) thuộc Hội Hoá sinh quốc tế (International Union of Biochemistry – IUB) đặt tên riêng và hệ thống cho từng enzym. Tên hệ thống mô tả bản chất của phản ứng mà enzym xúc tác và liên quan với sự mã hoá bằng chữ số. Tên riêng hay tên thực hành có thể giống như tên hệ thống nhưng thường đơn giản hơn để phù hợp với việc sử dụng hàng ngày.

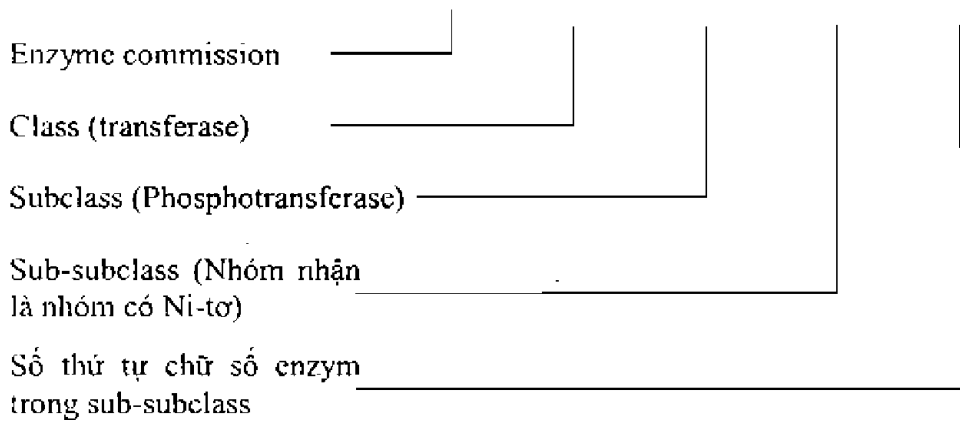
Enzym được phân chia thành 6 loại hay 6 lớp (class), mỗi lớp được chia thành các phân lớp (subclass), mỗi phân lớp được chia thành các dưới phân lớp (sub-subclass), mỗi dưới phân lớp gồm một số enzym.

Tên mã hoá cho mỗi enzym gồm 4 chữ số cách biệt nhau bởi dấu chấm, phía trước 4 chữ số là chữ cái EC: chữ số thứ nhất chỉ loại (hay lớp) enzym, chữ số thứ hai chỉ phân lớp, chữ số thứ ba chỉ dưới phân lớp và chữ số thứ tư là chữ số dành cho từng enzym trong dưới phân lớp.

Ví dụ: enzym creatin kinase (CK) xúc tác phản ứng:

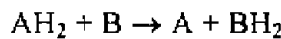


Ký hiệu của enzym CK: EC 2. 7. 3. 2.

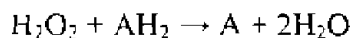


Sáu loại enzym được sắp xếp theo thứ tự sau:

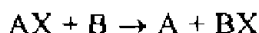
1. Enzym oxy hoá khử (oxidoreductase): là loại enzym xúc tác cho phản ứng oxy hoá và phản ứng khử:



Ví dụ: các peroxidase xúc tác phản ứng:

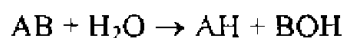


2. Enzym vận chuyển nhóm (transferase): là loại enzym xúc tác cho phản ứng vận chuyển một nhóm hoá học (không phải hydro) giữa hai cơ chất theo phản ứng tổng quát sau:



Ví dụ: các aminotransferase chuyển nhóm $-\text{NH}_2$ từ acid amin vào acid ceton (aspartat transaminase, alanin transferase, ...)

3. Enzym thủy phân (hydrolase): là loại enzym xúc tác cho phản ứng cắt đứt liên kết của chất hoá học bằng cách thủy phân, nghĩa là phản ứng có sự tham gia của phân tử nước theo phản ứng tổng quát sau:

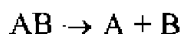


Ví dụ: Esterase thủy phân liên kết este.

Glucosidase thủy phân liên kết glycosid.

Protease thủy phân liên kết peptid trong phân tử protein.

4. Enzym phân cắt (lyase): còn gọi là enzym tách nhóm, là loại enzym xúc tác phản ứng chuyển một nhóm hoá học khỏi một cơ chất mà không có sự tham gia của phân tử nước. Phản ứng tổng quát:



Ví dụ: decarboxylase tách phân tử CO_2 từ cơ chất.

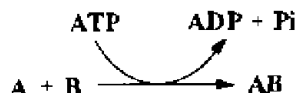
5. Enzym đồng phân (isomerase): là loại enzym xúc tác cho phản ứng biến đổi giữa các dạng đồng phân của chất hoá học. Phản ứng tổng quát:



Ví dụ :

- Racemase: chuyển dạng đồng phân giữa dây D và dây L.
- Epimerase: chuyển dạng đồng phân epi.
- Isomerase: chuyển dạng giữa nhóm ceton và nhóm aldehyd.
- Mutase: chuyển nhóm hoá học giữa các nguyên tử trong một phân tử.

6. Enzym tổng hợp (ligase hoặc synthetase): là loại enzym xúc tác cho phản ứng gắn hai phân tử với nhau thành một phân tử lớn hơn và sử dụng ATP, phản ứng tổng quát như sau:



2. CẤU TRÚC PHÂN TỬ ENZYM

2.1. Thành phần cấu tạo của enzym

2.1.1. Thành phần cấu tạo của enzym

Enzym là các protein có khối lượng phân tử từ 12.000 đến hàng triệu đơn vị Dalton (Da). Enzym được chia thành hai loại: enzym thuần và enzym tạp.

Enzym thuần (enzym một thành phần) là những enzym mà phân tử chỉ do các gốc acid amin cấu tạo nên và không đòi hỏi các nhóm hoá học khác cho hoạt động xúc tác của chúng.

Enzym tạp (enzym hai thành phần) là những enzym mà ngoài thành phần protein, phân tử enzym còn có chất cộng tác gồm các ion kim loại như Fe^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , ... hoặc phân tử chất hữu cơ hoặc phức hợp chất hữu cơ và kim loại cấu tạo nên; nói cách khác, đó là những enzym đòi hỏi chất cộng tác trong hoạt động xúc tác của chúng. Trong phân tử enzym tạp (còn gọi là holoenzym), phần protein được gọi là apoenzym, phần chất cộng tác được gọi là cofactor:



Phần *apoenzym* mang những đặc tính cơ bản của enzym; phần *cofactor* là chất phối hợp của enzym, có vai trò bổ sung khả năng phản ứng và khả năng xúc tác cho phân tử enzym.

Những cofactor dễ dàng tách ra khỏi phần apoenzym được gọi là *coenzym*. Coenzym thường có trong thành phần các enzym thuộc loại oxy hoá khử và loại vận chuyển nhóm. Một số cofactor gắn chặt vào phân tử enzym và không thể tách ra, được gọi là nhóm phụ (prosthetic group).

Những enzym chứa kim loại hoặc đòi hỏi kim loại cho hoạt động của chúng được gọi là enzym kim loại (metalloenzyme).

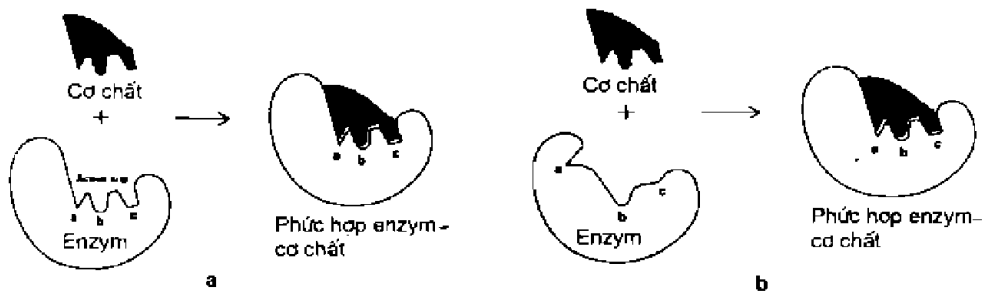
2.1.2. Trung tâm hoạt động của enzym

Trung tâm hoạt động hoặc vị trí hoạt động (active site) của enzym là một vùng đặc biệt của enzym, có tác dụng gắn với cơ chất để xúc tác cho phản ứng làm biến đổi cơ chất thành sản phẩm. Mỗi enzym có thể có một, hai hoặc vài trung tâm hoạt động. Trung tâm hoạt động của enzym gồm những nhóm hoá học và những liên kết tiếp xúc trực tiếp với cơ chất hoặc không tiếp xúc trực tiếp với cơ chất nhưng có chức năng trực tiếp trong quá trình xúc tác.

Về thành phần cấu tạo, trung tâm hoạt động thường bao gồm các acid amin có các nhóm hoá học có hoạt tính cao [ví dụ như serin (có nhóm $-OH$), cystein (có nhóm $-SH$), acid glutamic (có nhóm $\gamma-COO^-$), lysin (có nhóm $\epsilon-NH_3^+$)...] - là những nhóm phân cực hoặc ion hoá, có khả năng tạo liên kết hydro hoặc liên kết ion với cơ chất.

Hai giả thuyết được đưa ra để giải thích mối quan hệ giữa trung tâm hoạt động của enzym và cơ chất: (1) Giả thuyết "ổ khoá và chìa khoá" ("lock and key") của Fisher E. (1890) cho rằng tương tác giữa enzym (E) và cơ chất (S = substrate) để tạo thành phức hợp enzym - cơ chất (ES) giống như quan hệ giữa "ổ khoá" và "chìa khoá", nghĩa là

một enzym chỉ xúc tác một cơ chất thích hợp, thuyết này giải thích về tính đặc hiệu tuyệt đối của enzym nhưng không giải thích được tính đặc hiệu tương đối của enzym; (2) Giả thuyết "mô hình cảm ứng không gian" ("induced fit model") của Koshland D. E. (1958) cho rằng trung tâm hoạt động của enzym có tính mềm dẻo và linh hoạt, nó có thể biến đổi cấu hình không gian trong quá trình tương tác với cơ chất sao cho phù hợp với cấu hình không gian của cơ chất để có thể tạo thành phức hợp enzym – cơ chất.



Hình 1.1. Mô hình "ổ khoá và chìa khoá" của Fischer E. (a) và mô hình "cảm ứng không gian" của Kosland D.E. (b).

2.2. Các dạng cấu trúc của phân tử enzym

2.2.1. Enzym đơn chuỗi và enzym đa chuỗi

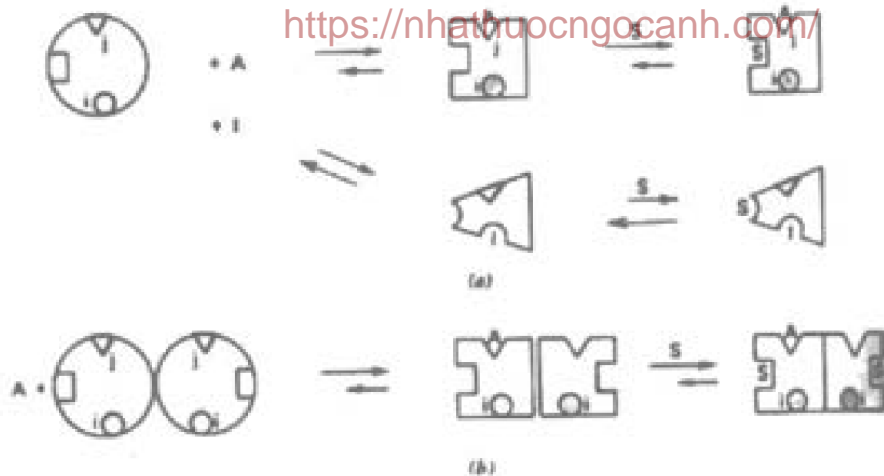
Enzym đơn chuỗi (monomer) là enzym do một chuỗi polypeptid cấu tạo nên, ví dụ: lipase, pepsin, chymotrypsin, ...

Enzym đa chuỗi (oligomer hoặc polymer) là enzym do hai hoặc nhiều chuỗi polypeptid cấu tạo nên, ví dụ: aspartat transaminase (AST) gồm 2 chuỗi, alkaline phosphatase (ALP): 2 chuỗi, creatin kinase (CK): 2 chuỗi, lactat dehydrogenase (LDH): 4 chuỗi, ATP synthetase: 12 chuỗi, glutamat dehydrogenase (GLDH): 40 chuỗi.

2.2.2. Enzym dị lập thể (allosteric enzyme)

Enzym dị lập thể là loại enzym mà phân tử của chúng ngoài trung tâm hoạt động còn có một hoặc vài vị trí dị lập thể; trung tâm hoạt động tiếp nhận cơ chất để xúc tác cho phản ứng enzym, trong khi vị trí dị lập thể tiếp nhận yếu tố dị lập thể để điều chỉnh hoạt động xúc tác của enzym. Về cấu tạo phân tử, enzym dị lập thể có thể là loại enzym đơn chuỗi hoặc loại enzym đa chuỗi. Phân tử enzym dị lập thể có thể có vị trí dị lập thể dương hoặc vị trí dị lập thể âm hoặc cả hai.

Khi vị trí dị lập thể dương tiếp nhận yếu tố dị lập thể dương A (chất hoạt hoá) thì cấu hình enzym thay đổi theo hướng có lợi, enzym được hoạt hoá, ái lực enzym với cơ chất tăng lên, enzym gắn với cơ chất để tạo thành phức hợp enzym – cơ chất tốt hơn và tốc độ phản ứng tăng lên. Khi vị trí dị lập thể âm tiếp nhận yếu tố dị lập thể âm I (chất ức chế) thì cấu hình enzym thay đổi theo hướng có hại, enzym bị ức chế, ái lực enzym với cơ chất giảm đi và tốc độ phản ứng sẽ giảm.



Hình 1.2. Tác dụng của yếu tố dị lập thể dương (A) và yếu tố dị lập thể âm (I) trên enzym dị lập thể đơn chuỗi (a) và tác dụng của yếu tố dị lập thể dương (A) trên enzym dị lập thể đa chuỗi với sự hoạt hoá lan truyền từ chuỗi thứ nhất sang chuỗi tiếp theo (b)

2.2.3. Các dạng phân tử của enzym (isoenzym hoặc isozym)

Trong cùng một loài hoặc cùng một cơ thể, có những enzym cùng xúc tác một loại phản ứng hoá học nhưng tồn tại dưới những dạng phân tử khác nhau và có những tính chất vật lý - hoá học khác nhau. Các dạng phân tử khác nhau của một loại enzym được gọi là isoenzym hoặc isozym.

Phân tử enzym lactat dehydrogenase (LDH) có bốn tiểu đơn vị, mỗi tiểu đơn vị được cấu tạo bởi một chuỗi polypeptid. Các chuỗi polypeptid này gồm 2 loại, do hai gen khác nhau tổng hợp nên: chuỗi nguồn gốc tim (H) và chuỗi nguồn gốc cơ (M). Enzym LDH là loại enzym tetramer do bốn chuỗi polypeptid cấu tạo nên, bởi vậy sự tổ hợp giữa hai loại chuỗi polypeptid H và M đã tạo thành năm dạng phân tử (isoenzym) của LDH khác nhau.

LDH₁ do 4 chuỗi H tạo thành: HHHH

LDH₂ do 3 chuỗi H và 1 chuỗi M tạo thành: HHHM

LDH₃ do 2 chuỗi H và 2 chuỗi M tạo thành: HHMM

LDH₄ do 1 chuỗi H và 3 chuỗi M tạo thành: HMMM

LDH₅ do 4 chuỗi M tạo thành: MMMM

LDH₁ được gọi là isoenzym kiểu tim và LDH₅ được gọi là isoenzym kiểu gan. Các isoenzym này có hằng số Michaelis (Km) và tốc độ phản ứng tối đa (Vmax) khác nhau.

2.2.4. Các tiền chất của enzym

Một số enzym được tổng hợp ở dạng chưa có hoạt tính (dạng không hoạt động) và được gọi là các tiền enzym (proenzym hoặc zymogen). Các tiền chất này khi được bài tiết vào môi trường của cơ thể, chịu tác dụng thủy phân của môi trường, bị cắt đi một đoạn polypeptid vốn che lấp trung tâm hoạt động nhằm bảo vệ trung tâm hoạt động, làm cho enzym được hoạt hoá và trở thành dạng enzym có hoạt tính.

Các tiền enzym có tên tiếp vĩ ngữ là "ogen". Ví dụ: những tiền enzym của đường tiêu hoá chưa có hoạt tính là pepsinogen, trypsinogen và chymotrypsinogen,... ; sau khi được bài tiết vào đường tiêu hoá những enzym này sẽ bị thủy phân thành các enzym có hoạt tính tương ứng là pepsin, trypsin và chymotrypsin. Tiền enzym có thể có tiếp đầu ngữ "pro", ví dụ: tiền enzym của thrombin là prothrombin.

2.2.5. Phức hợp đa enzym

Phức hợp đa enzym (multienzym) là một phức hợp gồm nhiều phân tử enzym khác nhau nhưng có liên quan với nhau trong một quá trình chuyển hoá nhất định và kết tụ thành một khối. Các enzym trong phức hợp đa enzym không thể tách rời nhau bởi vì khi chúng tồn tại riêng biệt sẽ bị biến tính và mất hoạt tính. Sự kết tụ các enzym tạo thành phức hợp đa enzym có tác dụng tăng cường sự cộng tác của chúng với nhau trong một quá trình hoặc một chuỗi chuyển hoá gồm nhiều phản ứng, làm tăng hiệu lực và hiệu quả xúc tác của chúng.

Ví dụ: Chuỗi phản ứng chuyển pyruvat thành acetyl CoA gồm bốn phản ứng nối tiếp nhau được xúc tác bởi phức hợp đa enzym pyruvat dehydrogenase gồm ba enzym: pyruvat dehydrogenase, dihydrolipoyl transacetylase và dihydrolipoyl dehydrogenase với bốn coenzym là thiamin pyrophosphat (TPP), acid lipoic, coenzym A và NAD⁺.

3. CẤU TRÚC VÀ CHỨC NĂNG CỦA CÁC COENZYM

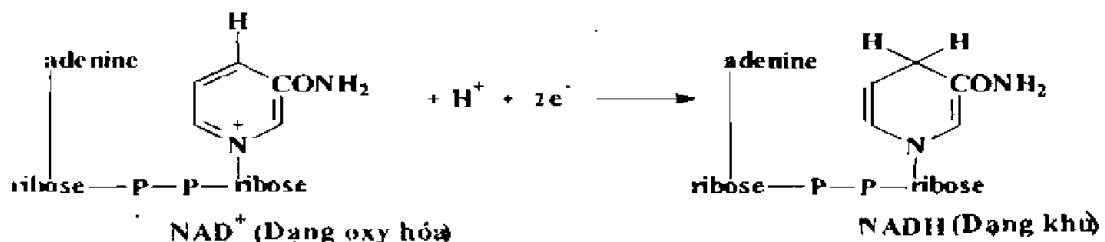
Các coenzym có chức năng là tham gia cùng enzym trong quá trình xúc tác. Coenzym thường có ái lực với enzym tương tự như ái lực của enzym với cơ chất; vì vậy, coenzym có thể được coi như một cơ chất thứ hai trong phản ứng enzym. Một số coenzym được gắn đồng hoá trị với enzym và đảm nhiệm chức năng như hoặc gần như vị trí hoạt động của enzym trong quá trình xúc tác.

3.1. Các coenzym oxy hoá khử

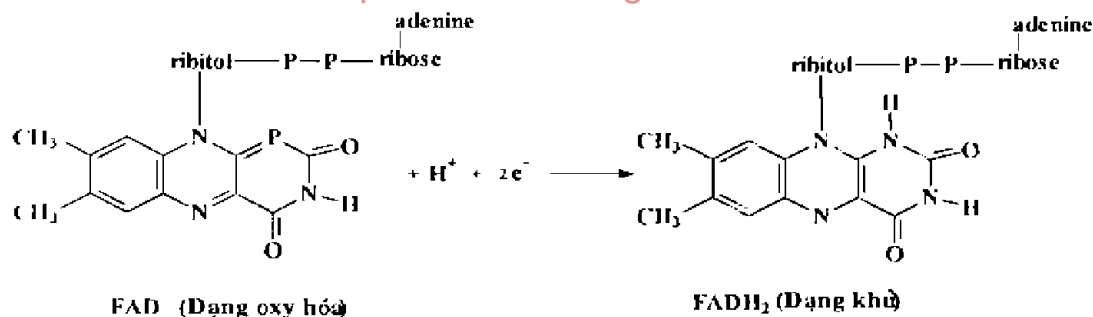
Coenzym Niacin (nicotinic acid hay vitamin B₃): NAD⁺ và NADP⁺

Hai coenzym này là nicotinamid adenin dinucleotid (NAD⁺) và nicotinamid adenin dinucleotid phosphat (NADP⁺). Cấu trúc của coenzym NADP⁺ khác với coenzym NAD⁺ là có thêm một gốc phosphat ở vị trí 2' của ribose trong phân tử adenosin monophosphat.

Chức năng của hai coenzym này là vận chuyển 2 điện tử và 1 proton H⁺ giữa chất cho và chất nhận hydro trong phản ứng oxy hoá khử xúc tác bởi enzym dehydrogenase.



Hình 1.3. Công thức chữ và cơ chế hoạt động của coenzym NAD⁺.



Hình 1.4. Công thức chữ và cơ chế hoạt động của coenzym FAD

Hai dạng coenzym của riboflavin là flavin mononucleotid (FMN) và flavin adenin dinucleotid (FAD). Chức năng của FMN và FAD là tham gia vào phản ứng oxy hoá khử bằng cách trao đổi 2 điện tử và 2H⁺.

Porphyrin Fe²⁺ (coenzym hem)

Coenzym hem là coenzym của hệ thống cytochrom và coenzym của các enzym: catalase, peroxidase, monooxygenase và dioxygenase.

Vai trò của coenzym hem là vận chuyển điện tử nhờ khả năng biến đổi thuận nghịch giữa Fe²⁺ và Fe³⁺:



Acid lipoic

Acid lipoic là một acid béo chứa 2 nhóm sulfur (-SH). Acid lipoic có phổ biến trong các chất tự nhiên. Nó tham gia vào phức hợp đa enzym xúc tác quá trình khử carboxyl oxy hoá của pyruvat và α-ceto glutarat.

3.2. Các coenzym vận chuyển nhóm

Thiamin pyrophosphat (TPP) vận chuyển nhóm CO₂

Thành phần của TPP có thiamin (vitamin B₁). TPP là coenzym của các enzym xúc tác phản ứng tách nhóm CO₂ của các acid α-ceton (pyruvat hoặc α-cetoglutarat). Sự thiếu hụt thiamin ảnh hưởng chủ yếu đến hệ thần kinh ngoại biên, đường tiêu hoá và hệ thống tim mạch. Thiamin có giá trị trong điều trị bệnh Beri-Beri, viêm thần kinh do rượu, viêm thần kinh do thai nghén, ...

Coenzym A vận chuyển nhóm acyl

Coenzym A (viết tắt là CoA-SH) có chứa acid pantotenic (vitamin B₅) trong thành phần hoá học. Coenzym A giữ vai trò trong chuyển hoá acid béo, thể ceton, acetat và acid amin. Ví dụ: coenzym A kết hợp với acetat để tạo nên "acetat hoạt động" là acetyl CoA, chất này có thể kết hợp với oxaloacetat để tạo thành citrat – phản ứng mở đầu cho chu trình acid citric; coenzym A có thể tham gia vào quá trình sinh tổng hợp acid béo, sinh tổng hợp cholesterol và các hormon steroid, ...

S-adenosyl-methionin

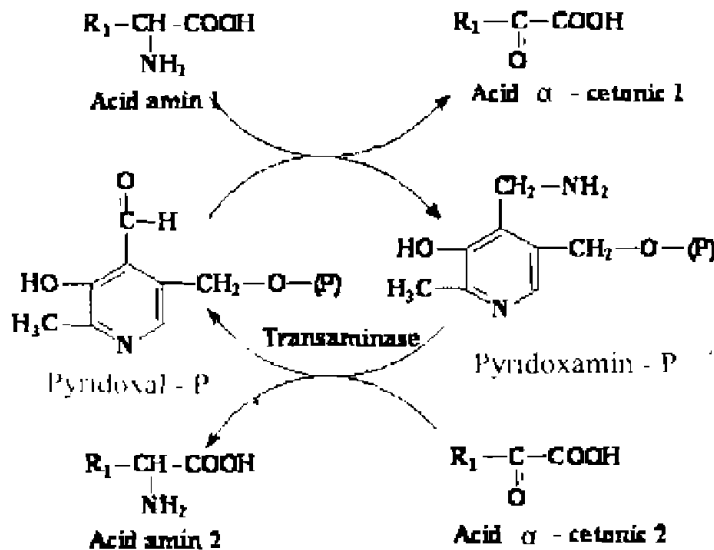
S-adenosyl-methionin có tác dụng vận chuyển nhóm methyl $-CH_3$.

Biotin

Biotin là coenzym của enzym carboxylase, enzym này xúc tác phản ứng gắn CO_2 (sự carboxyl hoá).

Pyridoxal phosphat

Pyridoxal phosphat là dẫn xuất của pyridoxin (vitamin B6). Pyridoxal phosphat là coenzym của enzym trao đổi amin (vận chuyển nhóm amin của acid α -amin 1 cho acid α -cetonic 2 để tạo thành acid α -cetonic 1 và acid α -amin 2), là coenzym của enzym khử carboxyl (khử CO_2 của một số acid amin như tyrosin, arginin, glutamat,...)

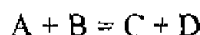


Hình 1.5. Cơ chế hoạt động của pyridoxal phosphat

4. CƠ CHẾ XÚC TÁC CỦA ENZYM

4.1. Sự biến thiên năng lượng tự do ($\Delta G < 0$)

Năng lượng tự do của một hệ thống phản ứng là năng lượng có thể tạo ra công có ích. Năng lượng tự do được ký hiệu là G. Một phản ứng hoá học chỉ có thể xảy ra theo chiều năng lượng tự do giảm, biến chất có năng lượng tự do cao thành chất có mức năng lượng tự do thấp hơn. Điều này có nghĩa: *điều kiện cần của một phản ứng hoá học có thể xảy ra là biến thiên năng lượng tự do phải âm ($\Delta G < 0$):*



$$G_1 > G_2 \rightarrow \Delta G = G_2 - G_1 < 0$$

Tuy nhiên, do vật chất có sức ý về mặt hoá học nên một phản ứng dù có $\Delta G < 0$, vẫn chưa thể tự xảy ra được.

4.2. Sức ý về mặt hoá học của vật chất

Vật chất thường có sức ý về mặt hoá học. Sức ý hoá học của vật chất do các yếu tố sau tạo nên:

- Yếu tố về entropy (sự chuyển động hỗn loạn của các phân tử vật chất).
- Lớp áo nước cản trở và có thể làm mất hoạt tính của cơ chất.
- Hình thể không gian công kênh của cơ chất.
- Sự sắp xếp chưa định hướng của các nhóm chức năng trên phân tử enzym.

Vì vậy, một số phản ứng hoá học mặc dù có điều kiện cần để xảy ra ($\Delta G < 0$), nhưng phản ứng không xảy ra được. Phản ứng xảy ra khi có thêm điều kiện đủ, nghĩa là phải cung cấp cho hệ thống phản ứng một năng lượng để thắng sức ý hoá học của vật chất. Năng lượng cần cung cấp ấy gọi là *năng lượng hoạt hoá*.

4.3. Năng lượng hoạt hoá

Năng lượng hoạt hoá là năng lượng cần thiết để nâng tất cả các phân tử của 1 mol cơ chất ở nhiệt độ nhất định lên *trạng thái chuyển tiếp* ở đỉnh của hàng rào năng lượng, làm cho phản ứng enzym có thể xảy ra. Ở *trạng thái chuyển tiếp*, mỗi phân tử cơ chất có thể sẵn sàng tham gia vào sự tạo thành sản phẩm phản ứng.

4.4. Cơ chế tác dụng của enzym

Enzym làm giảm *năng lượng hoạt hoá* của phản ứng để các cơ chất dễ dàng đạt được mức năng lượng đưa phản ứng vào *trạng thái chuyển tiếp*, từ đó phản ứng có thể xảy ra. Tốc độ của phản ứng phụ thuộc vào số các phân tử cơ chất vượt qua hàng rào năng lượng đưa phản ứng vào *trạng thái chuyển tiếp*.

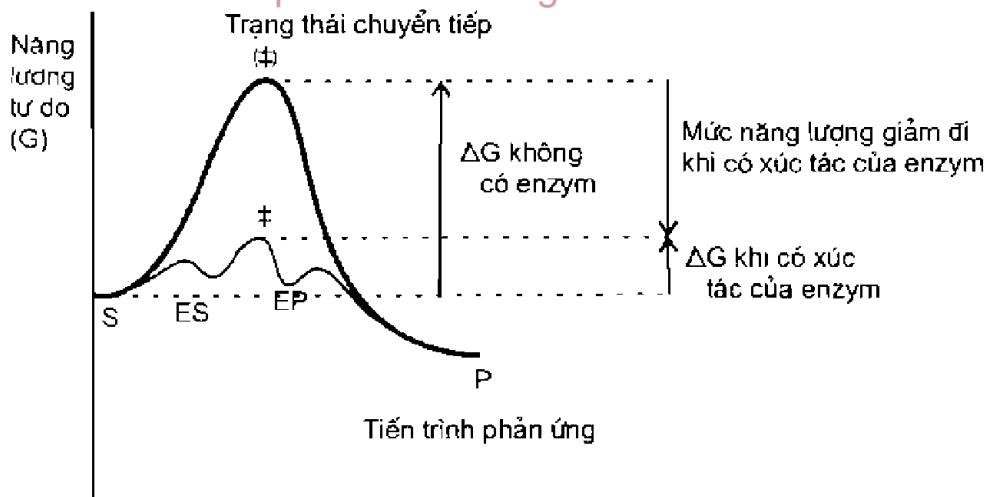
Enzym làm giảm *năng lượng hoạt hoá* của phản ứng bằng cách kết hợp với cơ chất tạo thành phức hợp enzym - cơ chất (E-S) và phản ứng enzym xúc tác qua 2 bước sau:



(a) (b)

E là enzym, S là cơ chất, ES là phức hợp enzym-cơ chất và P là sản phẩm của phản ứng. Như vậy, enzym có tác dụng biến một phản ứng hoá học đơn thuần thành một phản ứng hoá học qua 2 bước để tạo thành phức hợp enzym-cơ chất, hai phản ứng này đòi hỏi *năng lượng hoạt hoá* thấp hơn rất nhiều so với phản ứng không có sự xúc tác của enzym.

Tóm lại, bằng cách tạo ra phức hợp ES, enzym chỉ cần *năng lượng hoạt hoá* rất nhỏ cũng có thể thúc đẩy phản ứng xảy ra. Do đó, các phản ứng enzym dễ dàng xảy ra trong điều kiện *nhiệt độ sinh lý* của cơ thể.



Hình 1.6. Cơ chế tác dụng của enzym

5. ĐỘNG HỌC ENZYM

5.1. Tốc độ phản ứng enzym

Định nghĩa tốc độ phản ứng enzym: tốc độ phản ứng của enzym là lượng cơ chất bị biến đổi dưới tác dụng của enzym trong một phút ở nhiệt độ 25⁰C với các điều kiện khác được chuẩn hoá.

Đơn vị đo tốc độ phản ứng enzym: là đơn vị hoạt độ enzym, được thể hiện bằng đơn vị quốc tế (International Units, IU hoặc U) và được định nghĩa là lượng enzym làm biến đổi 1 μmol cơ chất thành sản phẩm trong 1 phút ở 25⁰C với các điều kiện đã được chuẩn hoá.

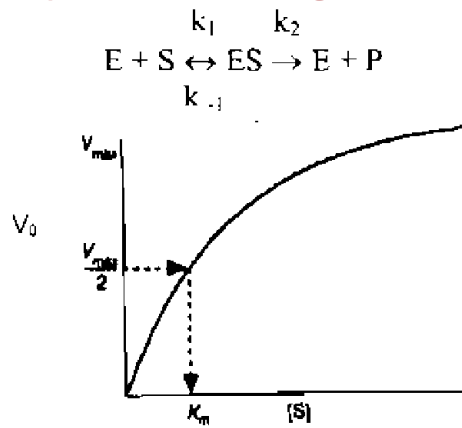
Tốc độ ban đầu: tốc độ ban đầu của một phản ứng enzym (được ký hiệu là v), là tốc độ phản ứng enzym ở những phút đầu tiên của phản ứng, khi mà tốc độ phản ứng chưa bị ảnh hưởng bởi sự biến đổi của nhiệt độ, pH, nồng độ sản phẩm phản ứng,... ; và tốc độ ban đầu tăng lên một cách tuyến tính. Hoạt độ enzym được đo một cách chính xác ở tốc độ ban đầu, nghĩa là được đo trong khoảng 5 phút đầu tiên của phản ứng.

Tốc độ cực đại: với một nồng độ enzym thích hợp, nhiệt độ và pH thích hợp, khi nồng độ cơ chất tăng thì tốc độ phản ứng tăng. Tại thời điểm các phân tử enzym đều bão hoà cơ chất thì tốc độ phản ứng đạt tốc độ tối đa (V_{max}).

5.2. Thuyết Michaelis-Menten

Năm 1913, Michaelis và Menten đưa ra giả thuyết về vai trò của nồng độ cơ chất trong việc hình thành phức hợp enzym – cơ chất.

Sự liên quan giữa enzym, cơ chất và sản phẩm phản ứng được thể hiện bằng phương trình sau:

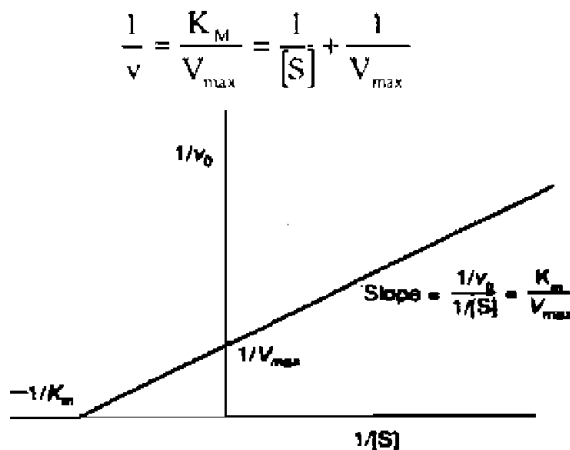


Hình 1.7. Đồ thị Michaelis-Menten về sự phụ thuộc của tốc độ phản ứng với nồng độ cơ chất

- K_M là hằng số Michaelis của enzyme đối với cơ chất. K_M có giá trị bằng nồng độ cơ chất cần thiết để tốc độ phản ứng (v) đạt bằng $1/2$ tốc độ tối đa (V_{max}). K_M được tính bằng mol/L.
- Mỗi enzyme có một hằng số K_M , nó thể hiện ái lực của enzyme đối với cơ chất: K_M càng nhỏ, ái lực của enzyme đối với cơ chất càng lớn, bởi vì chỉ cần một lượng cơ chất rất nhỏ, tốc độ phản ứng đã đạt $1/2$ tốc độ tối đa.
- Phản ứng enzyme muốn đạt được V_{max} thì nồng độ cơ chất phải ≥ 100 lần K_M .

Phương trình và đồ thị Lineweaver - Burk:

V_{max} rất khó có thể được xác định một cách chính xác từ đồ thị hyperbol của Michaelis - Menten. Vì vậy, Lineweaver-Burk đã cải tiến phương trình Michaelis - Menten bằng cách nghịch đảo phương trình này và từ đó thu được đồ thị sau:



Hình 1.8. Đồ thị Lineweaver-Burk

Ý nghĩa của đồ thị Lineweaver-Burk: Đồ thị này đã biến đồ thị hyperbol thành đồ thị tuyến tính (dạng thẳng) và từ đó có thể tìm K_M và V_{max} một cách dễ dàng.

6. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN HOẠT ĐỘNG CỦA ENZYM

6.1. Nồng độ cơ chất

Sự ảnh hưởng của nồng độ cơ chất đến hoạt động enzym đã được mô tả ở phần động học enzym với phương trình và đồ thị Michaelis-Menten.

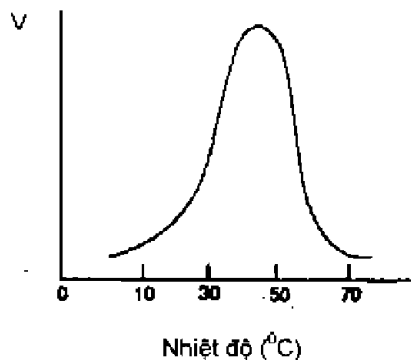
6.2. Nồng độ enzym

Nồng độ enzym ảnh hưởng đến tốc độ phản ứng enzym. Với cùng một lượng cơ chất, tốc độ phản ứng enzym tăng khi tăng nồng độ enzym và ngược lại. Tuy nhiên, giá trị K_M không bị phụ thuộc vào nồng độ enzym.

6.3. Nhiệt độ

Nhiệt độ tăng thường làm tăng tốc độ phản ứng hoá học do gây tăng sự chuyển động của các phân tử, làm tăng số va chạm hiệu quả của các phân tử enzym và cơ chất đồng thời cung cấp năng lượng cho phản ứng. Tuy nhiên, sau khi đạt được tốc độ tối đa, tốc độ phản ứng giảm dần bởi vì bản chất của enzym là protein nên khi nhiệt độ tăng cao sẽ dẫn đến biến tính protein, làm mất hoạt tính xúc tác của enzym. Hầu hết các enzym có một ranh giới nhiệt độ tối ưu giống như điều kiện nhiệt độ sinh lý của cơ thể. Sự biến tính bắt đầu xảy ra ở nhiệt độ từ 40 - 50°C và ở những nhiệt độ cao hơn. Thời gian tiếp xúc với nhiệt độ cũng ảnh hưởng đến sự hoạt động của enzym. Enzym có thể chịu đựng được nhiệt độ cao hơn nhiệt độ tối ưu trong một thời gian ngắn. Nói chung, ở ranh giới nhiệt độ mà phân tử enzym chưa bị biến tính, khi tăng nhiệt độ lên 10°C thì tốc độ phản ứng tăng gấp hai lần.

Các mẫu huyết tương có thể được bảo quản ở nhiệt độ trong tủ lạnh (0° - 4°C) hoặc đông lạnh trong một thời gian nhất định mà các enzym không bị mất hoạt tính. Tuy nhiên, không nên đông lạnh rồi lại làm tan enzym nhiều lần bởi vì điều này có thể gây biến tính protein enzym.

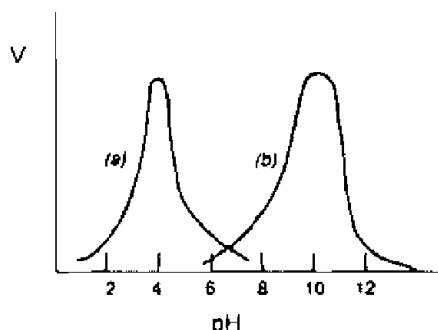


Hình 1.9. Ảnh hưởng của nhiệt độ trên tốc độ phản ứng enzym

Ở các vi khuẩn sống tại đáy biển nóng hoặc suối nước nóng, người ta đã phát hiện được một số enzym bền với nhiệt, có khả năng chịu nhiệt rất cao.

6.4. pH môi trường

Bản chất của các enzym là protein nên chúng mang điện. Các mức độ pH khác nhau có thể làm biến tính enzym hoặc ảnh hưởng đến trạng thái ion hoá của enzym. Vì vậy, mỗi enzym chỉ hoạt động trong một ranh giới pH đặc hiệu và hoạt động tối ưu ở một pH đặc hiệu. Hầu hết các phản ứng enzym xảy ra trong một giới hạn pH khoảng 7 - 8, nhưng có một số enzym hoạt động trong một giới hạn pH rộng hơn.



Hình 1.10. Ảnh hưởng của pH đến tốc độ phản ứng enzym.
(a) pH tối ưu của pepsin và (b) pH tối ưu của trypsin

6.5. Các chất hoạt hoá

Các chất hoạt hoá là các chất làm tăng tốc độ của phản ứng enzym hoặc làm cho enzym ở trạng thái không hoạt động trở thành trạng thái hoạt động. Các chất hoạt hoá của enzym thường là các kim loại (Ca^{2+} , Fe^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} và K^+) hoặc á kim (Br^- và Cl^-). Cơ chế hoạt động của các chất hoạt hoá là tạo nên một vị trí hoạt động tích điện dương để có thể tác động vào các nhóm tích điện âm của cơ chất. Các chất hoạt hoá khác có vai trò làm thay đổi cấu hình không gian của enzym, làm ổn định cấu trúc bậc ba và bậc bốn của phân tử enzym, làm enzym dễ gắn với cơ chất,

6.6. Các chất ức chế

Chất ức chế là những chất khi kết hợp với enzym có tác dụng ức chế hoạt động của enzym, nghĩa là làm giảm hoặc làm mất hoạt tính của enzym.

Ức chế cạnh tranh: ức chế cạnh tranh là sự ức chế của những chất có cấu trúc tương tự như phân tử cơ chất và cạnh tranh với cơ chất để gắn vào trung tâm hoạt động của enzym. Sự ức chế cạnh tranh có khả năng thuận nghịch. Vì vậy, có thể khắc phục được sự ức chế cạnh tranh bằng cách tăng nồng độ cơ chất; khi cơ chất nhiều hơn, chúng sẽ cạnh tranh với chất ức chế để gắn vào trung tâm hoạt động.

Ức chế không cạnh tranh: sự ức chế không cạnh tranh xảy ra khi chất ức chế gắn vào enzym ở một vị trí không phải trung tâm hoạt động. Sự gắn này gây nên sự thay đổi cấu hình không gian của cấu trúc phân tử enzym, làm cho trung tâm hoạt động cũng bị thay đổi và không thể tiếp nhận được cơ chất hoặc nếu đã tiếp nhận cơ chất cũng không thể biến đổi cơ chất thành sản phẩm. Sự tăng nồng độ cơ chất không ảnh hưởng đến sự gắn của ức chế không cạnh tranh vào phân tử enzym. Bởi vậy, không thể khắc phục được tình trạng ức chế bằng cách tăng nồng độ cơ chất.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày cách gọi tên và phân loại enzym theo phân loại quốc tế, cho ví dụ mỗi loại.
2. Trình bày thành phần cấu tạo của enzym.
3. Trình bày trung tâm hoạt động của enzym.
4. Trình bày các dạng cấu trúc của phân tử enzym.
5. Trình bày cơ chế hoạt động của enzym.
6. Trình bày ảnh hưởng của nồng độ cơ chất đến hoạt động của enzym.
7. Trình bày ảnh hưởng của nhiệt độ và pH đến hoạt động của enzym.
8. Trình bày ảnh hưởng của yếu tố hoạt hoá và yếu tố ức chế đến hoạt động của enzym.

Chương II

HOÁ SINH HORMON

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được các loại hormon theo cấu tạo hoá học và cơ chế tác dụng.
2. Trình bày được đặc điểm cấu tạo hoá học của các hormon có bản chất peptid và protein.
3. Trình bày được cơ chế tác dụng của hormon tan trong nước và hormon tan trong lipid.
4. Trình bày được quá trình tổng hợp, thoái hoá của hormon tuyến thượng thận và hormon giáp trạng.
5. Kể được tên các hormon steroid đại diện của tuyến vỏ thượng thận và tuyến sinh dục.

Hormon là những chất hữu cơ được sản xuất ra với lượng rất nhỏ bởi những tế bào của tuyến nội tiết. Hormon được bài tiết trực tiếp vào máu và được vận chuyển tới các bộ phận khác nhau của cơ thể gọi là cơ quan nhận hay cơ quan đích và ở đó, hormon tạo ra những tác dụng sinh học. Hormon kiểm soát các quá trình chuyển hoá các chất và những chức phận khác nhau như: sự phát triển tế bào và mô, hoạt động của tim-huyết áp, sự co bóp dạ dày ruột, bài tiết sữa và hệ thống sinh sản, chức phận thận...v.v. Như vậy, hormon là một loại tín hiệu giữa các tế bào giúp các tế bào trong cơ thể sống có sự hợp tác, thông tin điều chỉnh lẫn nhau nhằm định hướng cho sự phân chia, chuyển hoá của các mô và cơ thể.

Ở động vật, tín hiệu giữa các tế bào có thể chia là 3 loại dựa trên khoảng cách giữa vị trí chất được bài tiết và vị trí mà chất đó thể hiện tác dụng .

+ Hormon hay chất nội tiết là những chất hữu cơ tác động lên những tế bào ở xa vị trí mà nó được sản xuất ra (các tuyến nội tiết), hormon được vận chuyển trong máu từ tuyến nội tiết đến cơ quan đích.

+ Tín hiệu tại chỗ (paracrine signaling): các chất hữu cơ được giải phóng ra tác dụng ngay trên những tế bào gần kề với tế bào sản xuất ra nó, không cần sự vận chuyển bởi dòng máu. Tế bào thần kinh bài tiết các chất vào khe synap-là chỗ tiếp giáp giữa những tế bào thần kinh-để kích thích những tế bào thần kinh gần kề hoặc từ tế bào thần kinh tới tế bào cơ gây ức chế hoặc kích thích cơ cơ qua kiểu tín hiệu tại chỗ. Các chất thuộc loại tín hiệu này là chất dẫn truyền thần kinh (neurotransmitter). Tế bào thần kinh cũng bài tiết những hormon thần kinh (neurohormon).

+ Tín hiệu tự thân (autocrine signaling): tế bào đáp ứng với các chất do bản thân tế bào đó tổng hợp và bài tiết ra. Nhiều yếu tố tăng trưởng hoạt động theo kiểu này. Các tế bào nuôi cấy thường tiết ra các chất để kích thích bản thân chúng phát triển và tăng

sinh. Các tế bào khối u cũng giải phóng ra các yếu tố phát triển để kích thích sự tăng sinh quá mức dẫn tới sự hình thành quần thể khối u.

Những chất kể trên (hormon, hormon thần kinh, chất dẫn truyền thần kinh và hormon tại chỗ) gọi là những chất truyền tin thứ nhất hay chất truyền tin ngoài tế bào (phân biệt với những chất truyền tin thứ hai hay những chất truyền tin trong tế bào).

Bài tiết hormon theo nhịp sinh học, nghĩa là nồng độ hormon trong máu thay đổi theo chu kỳ. Nhịp sinh học của sự bài tiết hormon có thể theo giờ (LH, testosterone), theo ngày (cortisol), theo tháng (các hormon sinh dục nữ), theo mùa (thyroxin). Sự thay đổi nồng độ hormon trong máu theo nhịp sinh học cùng với nồng độ rất thấp của chúng trong máu (ở mức nanogram hoặc picogram) làm cho việc định lượng hormon rất khó khăn đòi hỏi những kỹ thuật có độ nhạy cao và trang thiết bị đắt tiền.

1. PHÂN LOẠI HORMON

Hormon có thể phân loại theo cấu tạo hoá học hoặc phân loại theo cơ chế tác dụng.

1.1. Phân loại theo cấu tạo hoá học

Hormon là peptid và protein: thuộc loại này có những hormon có từ 3 đến 200 acid amin, bao gồm các hormon của tuyến vùng dưới đồi, tuyến yên, tuyến tụy.

Hormon là dẫn xuất của acid amin: thuộc loại này có hormon của tuyến giáp và tuyến tụy thượng thận.

Hormon steroid: gồm hormon của tuyến vỏ thượng thận, tuyến sinh dục nam và nữ.

Nhóm Eicosanoid: những chất này là dẫn xuất của acid arachidonic - một acid béo có 20 carbon với nhiều liên kết đôi. Eicosanoid có 3 phân nhóm: prostaglandin, leucotrien và thromboxan.

1.2. Phân loại theo cơ chế tác dụng

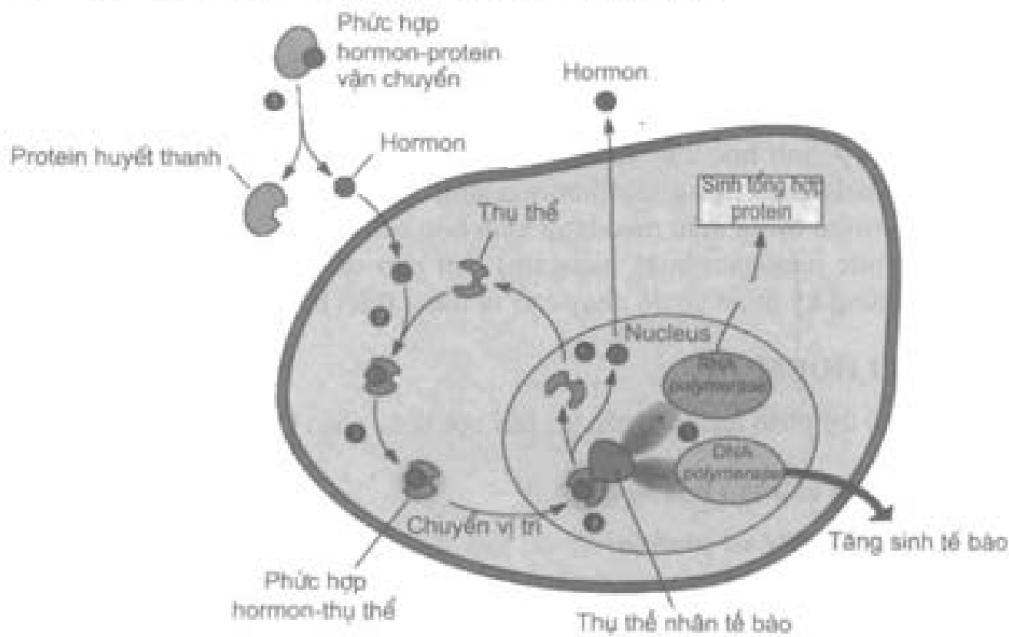
Tất cả các hormon đều tác dụng lên tế bào đích qua chất thụ thể đặc hiệu (receptor) ở tế bào đích. Mỗi loại tế bào có cách kết hợp riêng giữa chất thụ thể với hormon. Căn cứ vào vị trí khu trú của chất thụ thể (ở màng tế bào hoặc trong tế bào) và tính chất hoà tan của hormon mà hormon được phân thành hai nhóm.

Nhóm kết hợp với chất thụ thể nội bào: gồm các hormon steroid và hormon tuyến giáp.

Nhóm kết hợp với chất thụ thể ở màng tế bào: gồm các hormon peptid và các hormon dẫn xuất của acid amin. Nhóm này lại chia thành các phân nhóm tuỳ thuộc chất thông tin thứ hai tham gia vào cơ chế tác dụng của hormon.

2. CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA HORMON

2.1. Tác dụng của hormon steroid và hormon tuyến giáp



Hình 2.1. Cơ chế tác dụng của hormon steroid

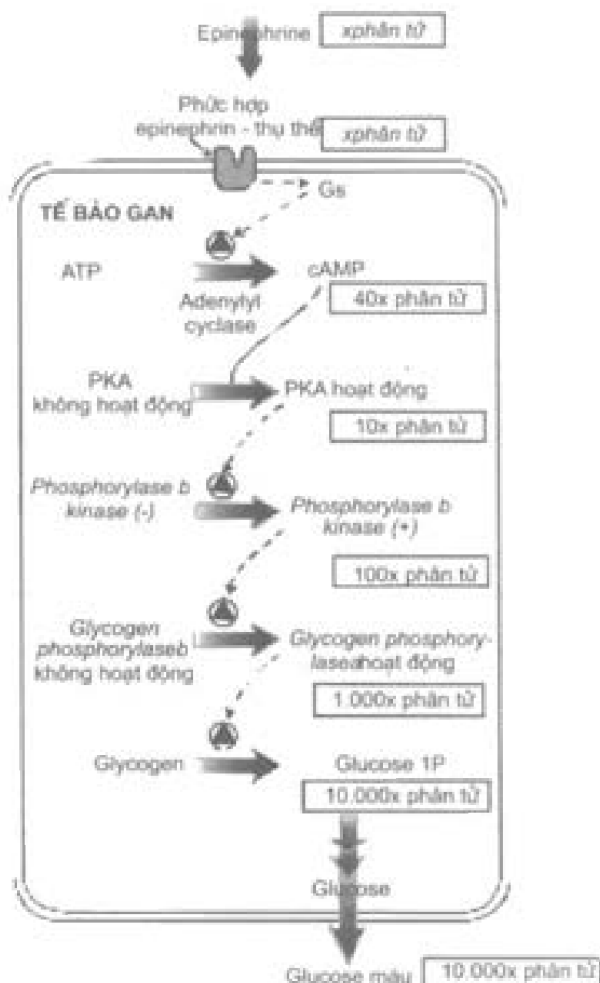
Hormon steroid (ví dụ: estrogen, progesteron, cortisol) và hormon tuyến giáp khó tan trong nước nên vận chuyển trong máu tới tế bào đích nhờ chất vận chuyển đặc hiệu (protein). Tại tế bào đích, những hormon này khuếch tán qua màng tế bào và kết hợp với protein thụ thể trong bào tương hoặc trong nhân tế bào.

Phức hợp hormon-chất thụ thể tác dụng như một chất thông tin nội bào (chất thông tin thứ hai) và gắn vào một vùng đặc hiệu của DNA nhân gọi là vùng nhạy cảm với hormon (HRE = hormone responsive element). Sự gắn này làm hoạt hoá một số gen của DNA dẫn tới tăng cường sao chép mRNA nhờ RNA polymerase và qua đó tăng cường sự tổng hợp protein đặc hiệu mới (hình 2.1).

2.2. Tác dụng hormon peptid và amin

Phần lớn các hormon thuộc nhóm này tan trong nước, không cần chất vận chuyển trong máu, có thời gian bán huỷ ngắn. Các hormon không dễ dàng qua màng tế bào và gắn với chất thụ thể ở màng bào tương của tế bào đích. Sự kết hợp này làm xuất hiện một chất được gọi là chất thông tin thứ hai ở nội bào. AMP vòng (cAMP) là chất thông tin thứ hai đã được biết rõ nhất. Các chất thông tin thứ hai sẽ khuếch đại tín hiệu hormon qua việc hoạt hóa các enzym nội bào hoặc tác động đến các quá trình chuyển hoá đặc biệt, dẫn đến thể hiện tác dụng hormon.

Cơ chế tăng glucose máu của epinephrin là ví dụ điển hình minh họa tác dụng của hormon thông qua cAMP.



Hình 2.2. Cơ chế gây tăng đường máu của epinephrin (adrenalin)

Cơ chế này được Sutherland khám phá vào năm 1950 và đã chứng minh rằng epinephrin kích thích sự hoạt động của glycogen phosphorylase thông qua cAMP. Glycogen phosphorylase tăng phân giải glycogen thành glucose 1-phosphat và dẫn tới tăng tạo glucose. Hình 2.2 chỉ rõ một loạt phản ứng từ giai đoạn kích thích đầu tiên của một phân tử epinephrin tới sự tăng nồng độ glucose máu thông qua sự khuếch đại tác dụng hormon gắn với chất thụ thể. Nhờ cách này mà từ một phân tử hormon có thể làm thay đổi hoạt động xúc tác của hàng nghìn phân tử enzym.

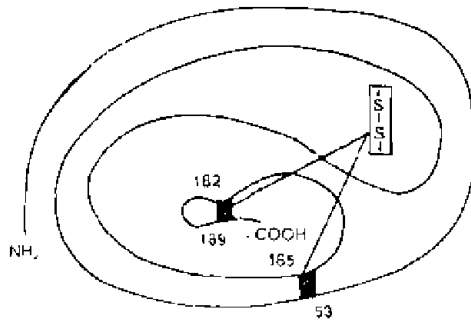
3. HORMON PROTEIN, POLYPEPTID

3.1. Hormon tuyến yên

3.1.1. Hormon của tuyến yên trước

** Hormon tăng trưởng (GH = growth hormone hoặc STH = somatropin hormone).*

Là polypeptid gồm 191 acid amin với 2 cầu nối disulfua (acid amin 53 và 165, acid amin 182 và 189). GH có cấu tạo rất giống với prolactin của người và hormon lactogen của rau thai.



Hình 2.3. Cấu trúc hormon tăng trưởng ở người

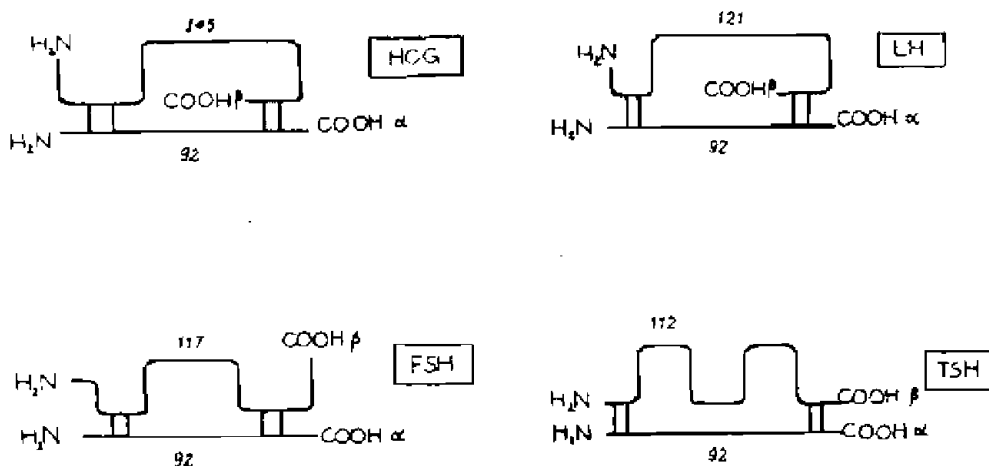
GH có tác dụng lên chuyển hoá glucid, lipid, protid và điện giải của nhiều mô, như: mô cơ, mô mỡ và gan. GH có tác dụng lên sự phát triển của cơ thể. Thiếu GH dẫn đến hiện tượng lùn. Thời gian bán huỷ của GH trong huyết tương người là 30 - 20 phút và nồng độ trung bình từ 2 - 4 ng/ml ở người trưởng thành.

*** Hormon kích thích tổng hợp sữa (Prolactin = PRL hoặc LTH = luteotropic hormone)**

Là một chuỗi polypeptid 199 acid amin, trọng lượng phân tử = 23000 Da. Cấu trúc bậc một và hoạt động của LTH có nhiều giống nhau với GH và hormon tạo sữa nguồn gốc rau thai. LTH tác dụng chủ yếu lên tuyến vú để tạo sữa sau đẻ.

*** Hormon hướng sinh dục (GnH = Gonadotropin hormone)**

Những hormon hướng sinh dục gồm hormon kích thích nang trứng (FSH-follicle stimulating hormone) và hormon kích thích hoàng thể (LH-luteinizing hormone) có bản chất là glucoprotein, gồm hai tiểu đơn vị α và β . LH và FSH có cấu trúc giống TSH và HCG (hình 2.4). Tiểu đơn vị α rất giống nhau ở 4 loại hormon này và là chuỗi polypeptid 92 acid amin. Tính đặc hiệu của mỗi hormon do sự khác nhau về cấu trúc của chuỗi β .



Hình 2.4. Cấu trúc HCG, FSH, LH và TSH

Hormon kích thích nang trứng (FSH – Follicle stimulating hormone)

– Trọng lượng phân tử : 32000 Da, nồng độ trong huyết tương: 2-5 mU/mL, ở thời điểm rụng trứng FSH có nồng độ 5-10 mU/ mL.

– FSH làm nhanh sự trưởng thành của nang trứng, tăng giải phóng estrogen ở nữ, làm to tinh hoàn nhưng không làm tăng số lượng tinh trùng và không làm tăng hoạt động của tế bào kẽ ở nam giới.

Hormon kích thích hoàng thể (LH = Luteinizing hormone)

– Trọng lượng phân tử : 28500 Da, Nồng độ cơ bản khoảng 2-5mU/mL huyết tương. Ở thời điểm đỉnh của thời kỳ rụng trứng, nồng độ LH tăng đến 16-25 mU/mL.

– Ở nữ, LH phối hợp với FSH gây rụng trứng và phát triển hoàng thể, kích thích bài tiết estrogen và progesterone.

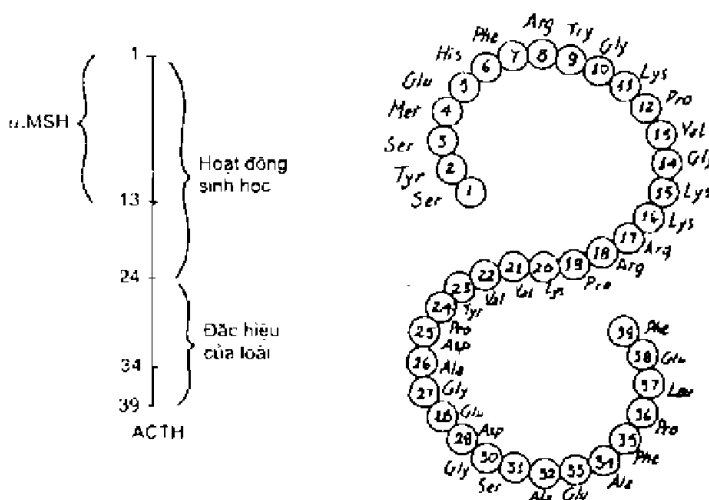
*** Hormon kích thích tuyến giáp (TSH = thyroide stimulating hormone)**

Trọng lượng phân tử : 28000 Da, gồm 2 chuỗi polypeptid: chuỗi α (92 acid amin), chuỗi β (112 acid amin). Nồng độ trung bình là 3 ng/ml huyết tương. TSH tham gia nhiều giai đoạn của quá trình tổng hợp các hormon giáp trạng.

*** Hormon kích thích tuyến vỏ thượng thận (ACTH: Adreno-corticotropin hormone)**

ACTH người là polypeptid gồm 39 acid amin. Trọng lượng phân tử : 4500 Da. Đoạn peptid đầu 24 acid amin giống nhau ở nhiều loài động vật và người. Đoạn peptid còn lại không có tác dụng sinh học, thay đổi theo nguồn gốc động vật (Hình 2.5).

ACTH có nhiều tác dụng: kích thích vỏ thượng thận bài tiết các hormon chuyển hoá glucose, kích thích tạo melanin do ACTH có cấu tạo tương tự α MSH và điều này giải thích về nguyên nhân gây xạm da trong bệnh Addison. Chuỗi peptid có 5 acid amin (6 -10) có hoạt động của MSH.



Hình 2.5. Cấu tạo hoá học của ACTH

3.1.2. Hormon của tuyến yên giữa

Thùy giữa tuyến yên bài tiết α -MSH (**Hormon kích thích hắc tố bào = Melanocyte stimulating hormone**). Tuyến yên người lớn thiếu thùy giữa vì vậy không có α -MSH ở huyết tương và tuyến yên người.

3.1.3. Hormon của tuyến yên sau

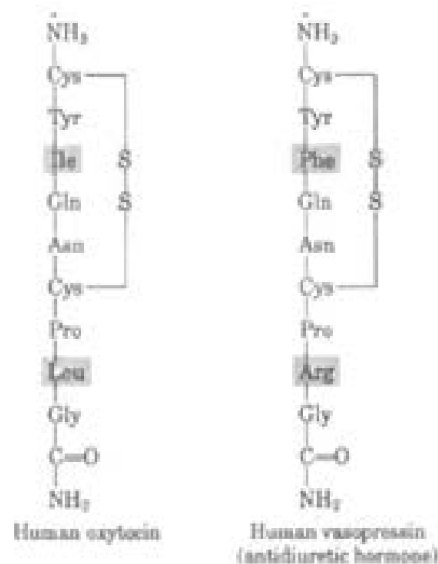
Hai hormon peptid có mặt ở thùy sau tuyến yên là oxytocin và vasopressin. Đây là hai hormon được tách chiết, tinh chế và tổng hợp đầu tiên (Vincent Du Vigneaud, giải thưởng Nobel, 1954). Chúng được tổng hợp từ tế bào thần kinh vùng dưới đồi, di chuyển dọc bó trên thị và được dự trữ ở các nang, sẽ được giải phóng tùy theo sự kích thích thích hợp.

– **Vasopressin:** là hormon chống lợi niệu (ADH = Antidiuretic hormone).

• Là peptid có 9 acid amin.

Tác dụng: giảm bài tiết nước tiểu do tăng cường tái hấp thu nước ở ống thận và làm co mạch nên có tác dụng tăng huyết áp. Thiếu hormon này sẽ gây đái nhạt, đái nhiều (5-10 lít/ngày) và nước tiểu có tỷ trọng thấp (1.001-1.005).

– **Oxytocin:** là peptid có 9 acid amin, khác vasopressin ở acid amin thứ 3 và thứ 8. Oxytocin có tác dụng trên cơ trơn của tử cung và trên tuyến vú, gây co cơ tử cung lúc chuyển dạ và kích thích tiết sữa khi cho con bú.



3.2. Hormon rau thai

– Gonadotropin rau thai (HCG = Human Chorionic Gonadotropin)

Hormon này xuất hiện trong máu và nước tiểu phụ nữ ở những ngày đầu của thời kỳ có thai, có nguồn gốc từ rau thai. HCG có nồng độ ở nước tiểu và máu cao nhất vào tháng thứ 2 và thứ 3, mất dần trong vài ba ngày sau khi đẻ.

HCG là glycoprotein, gồm hai chuỗi polypeptid α và β . Chuỗi α của HCG có cấu tạo giống chuỗi α của LH, FSH và TSH. Chuỗi β đặc hiệu cho hoạt tính sinh học của HCG, kích thích bài tiết oestrogen và progesterone (giống tác dụng của LH).

- **Hormon kích thích tạo sữa** (HPL = Human Placental Lactogen), **prolactin rau thai** (PPR= Placental Prolactin) và **hormon kích thích bài tiết hormon tuyến giáp** (HCT = Human Chorionic Thyrotropin).

3.3. Hormon vùng dưới đồi

Vùng dưới đồi sản sinh những hormon thần kinh, có tác dụng điều hoà sự bài tiết các hormon của tuyến yên trước. Hormon vùng dưới đồi cấu tạo bởi các peptid ngắn.

Bảng 2.1. Các hormon peptid vùng dưới đồi

Hormon	Cấu tạo	Tác dụng chính
Hormon giải phóng corticotropin (CRH)	Peptid 41 acid amin	Kích thích bài tiết ACTH
Hormon giải phóng thyrotropin (TRH)	Tripeptid	Kích thích bài tiết TSH
Hormon giải phóng gonadotropin (GnRH)	Peptid 10 acid amin	Kích thích bài tiết FSH/LH
Yếu tố ức chế Prolactin (PIF).	Peptid 56 acid amin	Ức chế bài tiết PRL
Hormon giải phóng GH (GH-RH)	3 dạng peptid: 37, 40, 44 acid amin	Kích thích bài tiết GH ức chế bài tiết GH
Hormon ức chế GH (GH-IH)	Peptid 14 acid amin	

3.4. Hormon tuyến cận giáp và calcitonin

Ở người, tuyến cận giáp trạng dài 6-7mm và nặng khoảng 140mg. Hormon tuyến cận giáp và calcitonin (cùng với vitamin D) tham gia vào quá trình chuyển hoá Ca^{2+} .

* **Hormon tuyến cận giáp** (PTH – Parathyroid hormone): là polypeptid gồm 84 acid amin. Hormon tổng hợp gồm 34 acid amin đầu, người ta cũng xác định được chất tiền thân của PTH gồm prepro PTH có 115 acid amin và proPTH có 90 acid amin.

PTH là hormon làm tăng Ca^{2+} máu, tác dụng chủ yếu lên tế bào thận và xương: tăng phân huỷ xương, giải phóng Ca^{2+} vào máu; tăng tái hấp thu Ca^{2+} và ức chế tái hấp thu phosphat của tế bào thận. Ở màng ruột, PTH tăng hấp thu Ca^{2+} phối hợp với vitamin D. PTH không có dự trữ ở tuyến, được tổng hợp và bài tiết liên tục vào máu.

* **Calcitonin (CT)**: được bài tiết từ tế bào của tuyến cận giáp và tuyến giáp. CT là một polypeptid có 32 acid amin.

Tác dụng chính của CT là hạ Ca^{2+} và phosphat trong máu, do ức chế sự giải phóng Ca^{2+} từ xương vào máu (ngược với tác dụng của PTH), ức chế tái hấp thu Ca^{2+} ở ống thận.

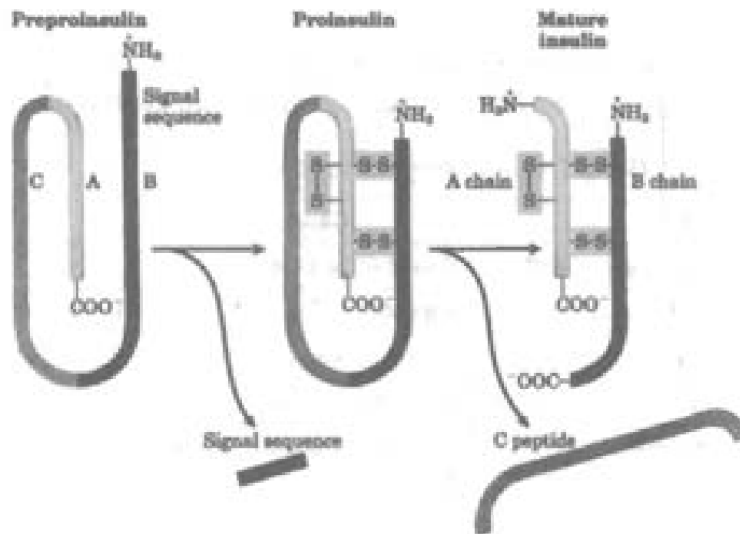
3.5. Hormon tuyến tụy

3.5.1. Insulin

Insulin được bài tiết từ tế bào β của đảo Langerhans, bản chất là protein. Cấu trúc bậc 1 của insulin được xác định bởi Sanger (năm 1933), gồm 51 acid amin với 2 chuỗi

polypeptid: chuỗi A có 21 acid amin, chuỗi B có 30 acid amin, 2 chuỗi nối với nhau bằng 2 cầu nối disulfua và chuỗi A có 1 cầu disulfua nội chuỗi. Cấu trúc bậc 2 và bậc 3 của insulin được xác định năm 1969.

Chất tiền thân của insulin là proinsulin. Proinsulin của lợn gồm một chuỗi polypeptid, bắt đầu từ chuỗi B và nối với chuỗi A bởi một peptid gồm 30 acid amin. Trypsin đã thủy phân proinsulin, cắt mẫu peptid nối giữa chuỗi A và chuỗi B, giải phóng insulin và peptid C gồm 35 acid amin.



Hình 2.6. Cấu tạo của Insulin

Insulin, proinsulin và peptid C có trong huyết tương dưới dạng tự do, không kết hợp với protein. Insulin được thoái hoá chủ yếu ở gan và thận do các protease.

Tác dụng của insulin là làm giảm glucose máu, do: (1) Tăng tính thấm glucose qua màng tế bào, đồng thời làm tăng sự thấm thấu các ion K⁺ và phosphat vô cơ, tạo điều kiện thuận lợi cho sự phosphoryl hoá và sử dụng glucose, có một số mô không nhạy cảm với insulin và ở những mô này insulin không làm thay đổi nồng độ glucose trong tế bào (mô thần kinh, bạch cầu, phổi, thận, nhất là gan); (2) Tác dụng trực tiếp chuyển glycogen synthetase từ dạng không hoạt động thành dạng hoạt động, do đó tăng cường quá trình chuyển glucose thành glycogen; (3) Kích thích tổng hợp glucosekinase ở gan, ức chế tổng hợp một số enzym xúc tác sự tân tạo đường như pyruvat carboxylase, (4) Giảm tác dụng của glucose-6-phosphatase; (5) Ức chế phân huỷ lipid, do vậy tăng cường đốt cháy glucose.

Cơ chế tác dụng: insulin tác dụng lên tế bào đích gây giảm cAMP (trái với tác dụng của adrenalin và glucagon).

3.5.2. Glucagon

Glucagon được bài tiết bởi tế bào α của đảo Langerhans, là một peptid có 29 acid amin chứa nhiều đoạn giống secretin- hormon tiêu hoá. Glucagon thoái hoá chủ yếu ở gan. Giống adrenalin, glucagon kích thích sự tạo thành cAMP ở tế bào đích, hoạt hoá

enzym phosphorylase α gan (glucagon không có tác dụng hoạt hoá enzym này ở cơ). Glucagon còn kích thích phân huỷ mỡ của mô, giải phóng glycerol và acid béo do enzym lipase được hoạt hoá bởi cAMP.

3.5.3. Somatostalin (GHI)

Là một peptid có 14 acid amin, được bài tiết ở vùng dưới đồi và bởi tế bào D của tuyến tụy. Somatostalin ức chế sự bài tiết hormon tăng trưởng (GH hay STH), insulin và glucagon.

3.6. Hormon tiêu hoá (hormon của hệ thống dạ dày, ruột)

Là những polypeptid, được bài tiết bởi các tế bào nội tiết đặc biệt của ống tiêu hoá.

– Gastrin: tạo ra từ tế bào vùng hang vị của niêm mạc dạ dày và bài tiết khi có sự tiêu hoá các protein. Có 2 loại gastrin: gastrin 1 và gastrin 2. Cả hai loại đều có cấu tạo polypeptid với 17 acid amin, gastrin 2 có thêm gốc sulfat ở acid amin thứ 12 (tyrosin). Gastrin tổng hợp có 4 acid amin cuối (acid amin 14- acid amin 17), có hoạt tính sinh học của gastrin và được sử dụng trong lâm sàng.

Gastrin có tác dụng kích thích bài tiết dịch vị và co bóp của dạ dày. Người ta đã chứng minh tác dụng gây loét của gastrin và liên quan giữa tăng tiết gastrin với hội chứng Zollinger Ellison (tụy, đa tiết dịch vị, loét tá tràng).

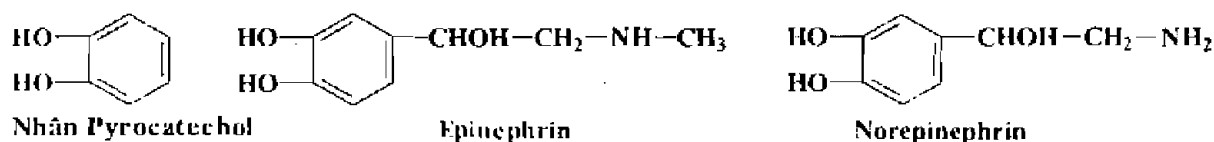
– Secretin: được bài tiết ở niêm mạc của khúc đầu ruột, được phát hiện năm 1902 bởi Bayliss và Starling. Là một polypeptid gồm 27 acid amin, có một phần giống glucagon. Secretin có tác dụng kích thích bài tiết nước và bicarbonat của dịch tụy.

– Cholecystokinin (CCK): được bài tiết từ niêm mạc tá tràng khi có sự tiêu hoá mỡ và protid. Là 1 polypeptid có 33 acid amin. Kích thích bài tiết amylase tụy.

4. HORMON LÀ DẪN XUẤT CỦA ACID AMIN

4.1. Hormon tụy thượng thận

Tụy thượng thận có hai loại tế bào, một loại tế bào bài tiết adrenalin và một loại tế bào bài tiết noradrenalin, gọi chung là catecholamin vì chúng được coi là dẫn xuất của catechol.



Hình 2.7. Cấu tạo hoá học của catecholamin

* Sinh tổng hợp catecholamin:

Catecholamin được tổng hợp từ acid amin cần thiết phenylalanin qua các giai đoạn:

– Oxy hoá phenylalanin thành tyrosin nhờ phenylalanin hydroxylase.

- Oxy hoá tyrosin thành dihydroxyphenylalanin (DOPA) nhờ tyrosin hydroxylase.
- Khử carboxyl của DOPA thành Dopamin nhờ DOPA-decarboxylase có Coenzym là pyridoxalphosphat.
- Chuyển dopamin thành norepinephrin nhờ dopamin β hydroxylase. Phản ứng này cần sự có mặt của oxy phân tử và vitamin C.
- Metyl hoá norepinephrin thành epinephrin nhờ S-adenosyl-methionin (chất cho gốc $-CH_3$).

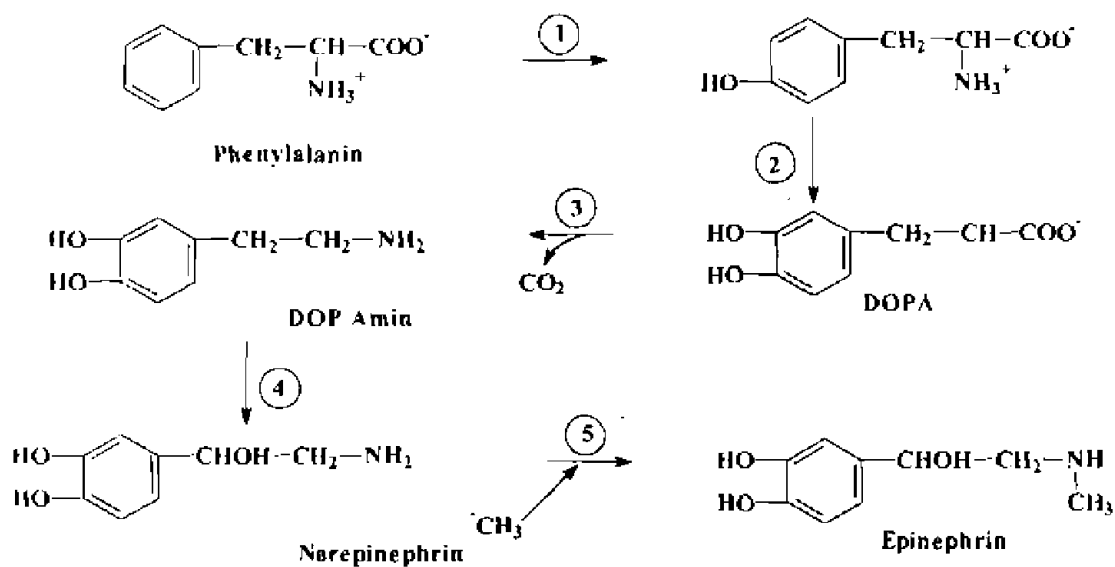
Norepinephrin còn được tổng hợp và dự trữ ở tận cùng dây thần kinh. Phản ứng methyl hoá noradrenalin xảy ra ở tuỷ thượng thận trong tế bào ưa crom. Tỷ lệ giữa 2 hormon được bài tiết là: Norepinephrin/Epinephrin $\approx 1/4$.

*** Thoái hoá của catecholamin**

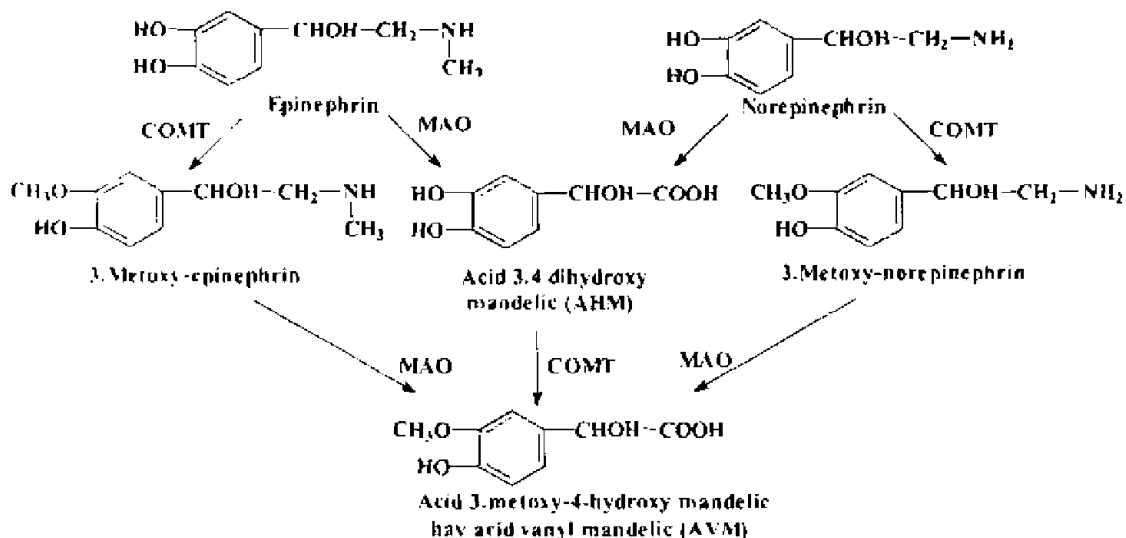
Xảy ra chủ yếu ở gan, với sự tham gia của 2 enzym chính:

- Monoamino oxydase (MAO): có ở tận cùng thần kinh, xúc tác quá trình khử amin oxy hoá catecholamin, tạo acid 3-4 dihydroxy mandelic.
- Catechol oxymetyl transferase (COMT): xúc tác sự vận chuyển gốc $-CH_3$ từ S-adenosyl methionin lên gốc phenol của catecholamin.

Sản phẩm thoái hoá cuối cùng của catecholamin là acid vanil mandelic (AVM), chất này được bài tiết ra nước tiểu. Trong nước tiểu còn có 3-metoxypinephrin và 3-metoxynorepinephrin, là những chất không có hoạt tính sinh học. Các sản phẩm này được đào thải qua nước tiểu dưới dạng liên hợp với acid glucuronic và acid sulfuric.



Hình 2.8. Tổng hợp adrenalin và nor-adrenalin



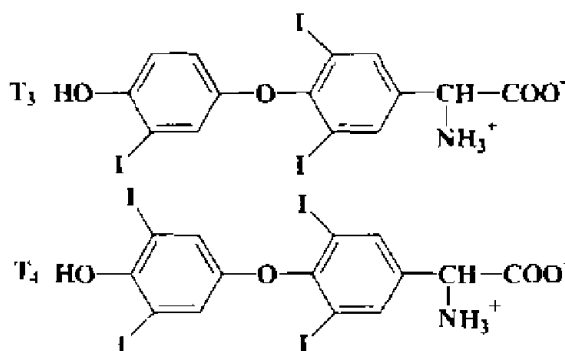
Hình 2.9. Thoái hoá của catecholamin

* **Tác dụng của catecholamin:** epinephrin và norepinephrin có những tác dụng giống nhau và khác nhau:

- Trên hệ tim mạch: epinephrin làm giãn mạch ở cơ xương, tim và làm co mạch ở da, các tạng ổ bụng. Norepinephrin làm co mạch toàn thân, do đó gây tăng huyết áp.
- Trên chuyển hoá: Epinephrin kích thích phân huỷ glycogen ở gan và cơ, làm tăng glucose máu; tăng phân huỷ lipid, giải phóng acid béo và glycerol.

4.2. Hormon giáp trạng

Tuyến giáp có 2 phần rõ rệt: một phần gồm những nang bào tiết các hormon có iod, chủ yếu là thyroxin (T4) và triiodothyronin (T3), một phần gồm những tế bào nang bào tiết một polypeptid là calcitonin (calcitonin cũng có nguồn gốc cận giáp trạng).



* Cấu tạo hoá học

Hormon tuyến giáp là dẫn xuất có iod của tyrosin. Chất tiền thân của hormon tuyến giáp là monoiodotyrosin (MIT) và diiodotyrosin (DIT). Hai chất có tác dụng hormon là T3 và T4. T3 hoạt động mạnh hơn T4 nhưng T4 chiếm lượng lớn hơn nhiều.

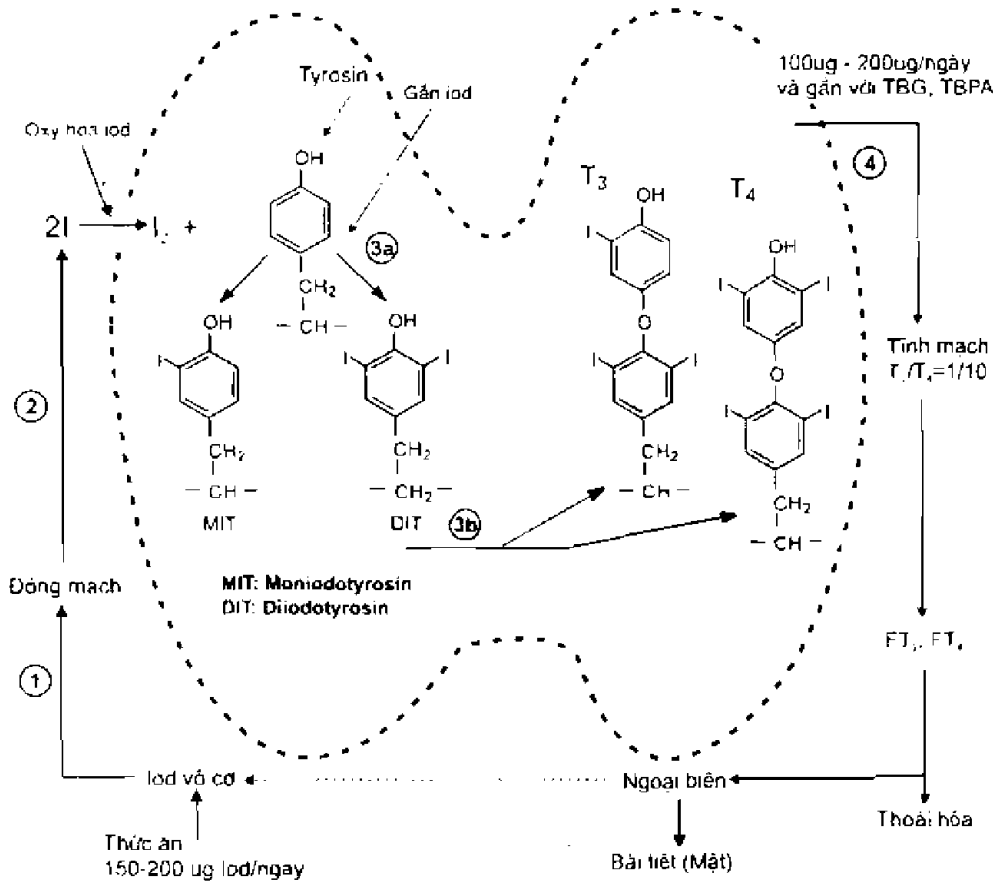
*** Tổng hợp hormon giáp trạng**

- *Giai đoạn 1:* thu nhận và cô đặc iodua bởi tế bào tuyến giáp.

Iod được đưa vào cơ thể qua thức ăn và nước uống (khoảng 50-200 $\mu\text{g}/\text{ngày}$). Iod được hấp thu bởi ruột dưới dạng iodua (I^-) và nhanh chóng được gắn vào tuyến giáp. Tuyến giáp giữ khoảng 100 μg Iod/ngày, 25g tuyến giáp ($\approx 1/300$ trọng lượng cơ thể) giữ 1/3 lượng iod toàn phần của cơ thể. Giai đoạn này được kích thích chủ yếu bởi TSH và thioure, bị ức chế bởi các anion: thiocyanat SCN^- , clorat ClO_4^- .

- *Giai đoạn 2:* oxy hoá iod.

Quá trình được xúc tác bởi peroxidase màng. Các chất thioure, thiourecil và anion cyanua CN^- ức chế hoạt động của enzym, do đó có tác dụng ngăn chặn quá trình oxy hoá iodua.



Hình 2.10. Các giai đoạn sinh tổng hợp và bài xuất hormon tuyến giáp vào máu

- *Giai đoạn 3:* gắn iod phân tử vào thyroglobulin.

Thyroglobulin là chất keo, gồm chủ yếu là glycoprotein. Iod được gắn vào những gốc tyrosin của thyroglobulin tạo MIT và DIT dưới tác dụng xúc tác của iodua peroxidase. Sau đó có sự ngưng tụ của hai phân tử DIT để tạo thành T4 (chủ yếu) và của một phân tử DIT với một phân tử MIT để tạo thành T3 trên phân tử thyroglobulin.

- *Giai đoạn 4:* thủy phân thyroglobulin.

Dưới tác dụng của các protease, thyroglobulin được thủy phân giải phóng T3 và T4 vào máu. Giai đoạn này được kích thích bởi TSH. MIT và DIT chứa 2/3 lượng iod của thyroglobulin, không qua huyết tương. Enzym halogenase của tuyến giáp khử iod của iodotyrosin giải phóng iodua và một phần I sẽ tham gia phản ứng iod hoá thyroglobulin (chu trình iod trong tuyến giáp) cùng với iod lấy từ máu.

Trong huyết tương, T4 được vận chuyển chủ yếu bởi TBG (thyroxin binding globulin) (70% -75%) và 15% - 20% bởi TBPA (thyroxin binding prealbumin). Phần nhỏ kết hợp với albumin (thyroxin binding albumin = TBA). Bình thường trong máu T4 chiếm 90%, T3 chiếm 10%, còn khoảng 0.03% thyroxin ở dạng tự do và dạng này có hoạt tính sinh học. T3 và T4 trong TBG, TBPA, TBA là kho dự trữ.

*** Thoái hoá hormon tuyến giáp**

Quá trình thoái hoá hormon tuyến giáp xảy ra ở nhiều mô như gan, thận...

- Khử iod nhờ xúc tác của thyroxin deiodinase.
- Khử amin, khử carboxyl hoặc liên hợp ở nhóm chức phenol với acid glucuronic và acid sunfuric.

Các sản phẩm liên hợp được tạo thành ở gan, theo đường mật đổ xuống ruột. Vi khuẩn ở ruột có enzym β glucoronidase phân huỷ sản phẩm liên hợp, giải phóng hormon giáp trạng và một phần hormon ở dạng tự do này được tái hấp thu nhờ chu trình ruột gan.

*** Tác dụng của hormon giáp trạng**

Tất cả các tế bào của cơ thể (trừ não và tinh hoàn người trưởng thành) đều là tế bào đích của hormon tuyến giáp. Hormon tuyến giáp tác động lên nhiều chuyên hoá:

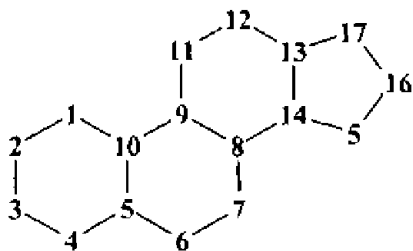
- Tăng hấp thu glucose ở ruột, tăng phân huỷ glycogen.
- Tăng phân huỷ lipid, nhất là triglycerid, phospholipid và cholesterol.
- Tăng tổng hợp protein do tác động trực tiếp đến sự hoạt hoá RNA polymerase hoặc gián tiếp qua kích thích bài tiết GH.
- Tăng cường sử dụng oxy của cơ thể, tăng chuyển hoá cơ bản, có tác dụng sinh nhiệt.

5. HORMON STEROID

Thuộc nhóm này có hormon vỏ thượng thận và hormon sinh dục nữ, hormon sinh dục nam.

5.1. Danh pháp hoá học của các steroid

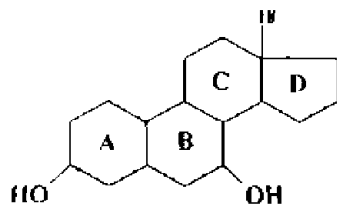
Hormon steroid đều có nhân cơ bản là nhân cyclopentanoperhydrophenantren (nhân gonan), 17C với 3 vòng 6 carbon và 1 vòng có 5 carbon; đánh số A, B, C, D.



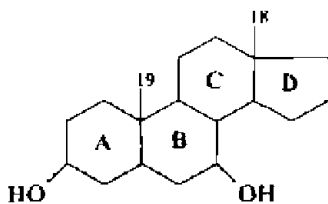
Cyclopentanoperhydrophenantren (Gonan)

* *Hormon steroid chia làm 3 nhóm:*

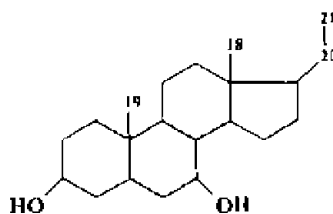
- Nhóm 18 C có nhân cơ bản là Estran, gốc methyl -CH₃ (tức C18) đính ở vị trí C13. Thuộc nhóm này gồm có các hormon sinh dục nữ.
- Nhóm 19 C có nhân cơ bản là andostan, gốc methyl -CH₃ (tức C18 và C19) đính ở vị trí C13 và C10. Thuộc nhóm này là các hormon sinh dục vô thượng thận và sinh dục nam.
- Nhóm 21 C có nhân cơ bản là pregnan. Ngoài hai nhóm -CH₃ đính ở C13 và C10, có thêm một chuỗi ngang -CH₂-CH₃ đính ở vị trí C17. Thuộc nhóm này có progesteron và các hormon chuyển hoá đường, hormon chuyển hoá muối nước của vô thượng thận.



Estran (18C)



Aldrostan (19C)



Pregnan (21C)

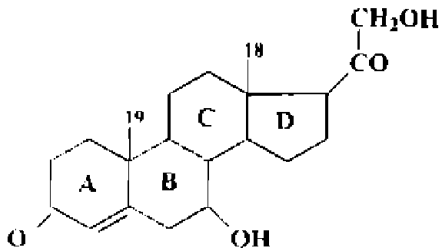
5.2. Hormon vô thượng thận

5.2.1. Cấu tạo hoá học

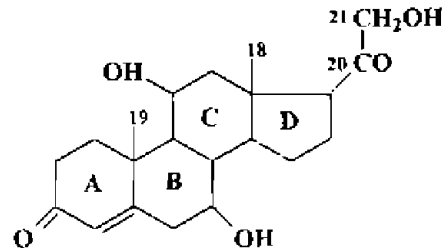
Chiết suất khoảng 50 steroid từ vô thượng thận nhưng chỉ có 10 chất có hoạt tính hormon, chia làm ba nhóm:

* *Hormon chuyển hoá muối, nước (Mineralocorticoid)*

Bao gồm: aldosteron và 11 - deoxycorticosteron (DOC), được bài tiết từ vùng cầu của vô thượng thận, gồm 21C.



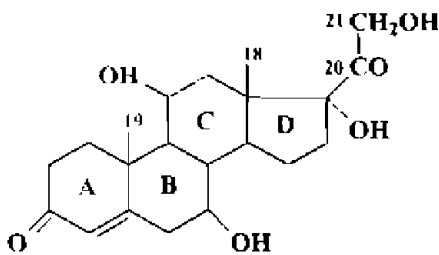
11-Deoxy corticosteron



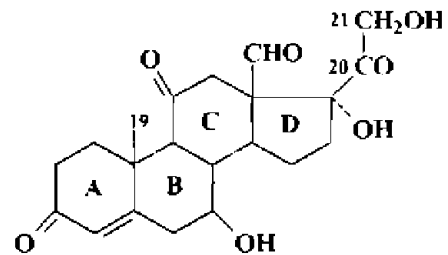
Aldosteron

*** Hormon chuyển hoá đường (Glucocorticoid)**

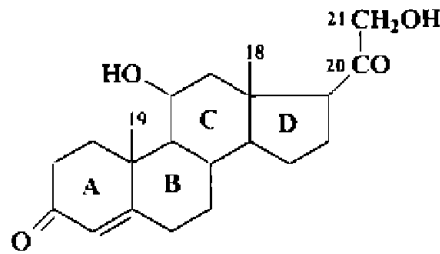
Bao gồm: cortisol, cortison và corticosteron. 21C và có oxy ở C11 nên gọi là 11.oxysteron.



Cortisol



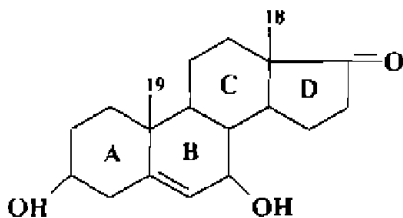
Cortison



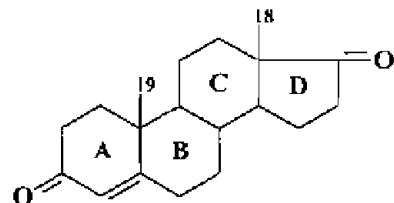
Corticosteron

*** Hormon sinh dục vỏ thượng thận**

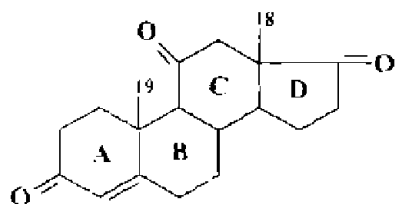
Bao gồm: dehydroepiandrosteron (DHEA), androstendion, 17 ceto androstendion (androstentrión) và 11 β-hydroxy androstendion. Nhóm này có 19C.



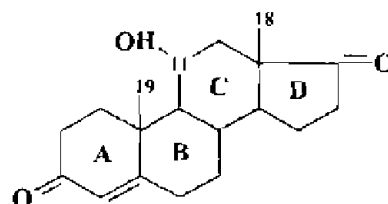
DHEA



Androstendion



Androstentrión



11 hydroxy-androstentrión

5.2.2. Tổng hợp và thoái hoá hormon vỏ thượng thận

- Tổng hợp: nguyên liệu là mẫu 2C (acetat) diễn ra qua nhiều bước.

- Thoái hoá: chủ yếu ở gan, nhờ các phản ứng oxy hoá khử tạo các sản phẩm không còn hoạt tính của hormon, đào thải dưới dạng liên hợp qua nước tiểu. 1-5% các hormon bài xuất qua nước tiểu dưới dạng tự do.

5.2.3. Tác dụng của các hormon vỏ thượng thận

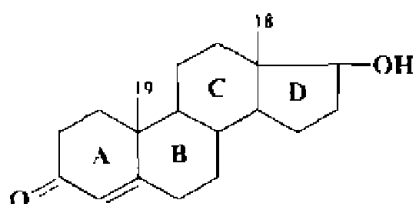
- Hormon chuyển hoá đường: kích thích tân tạo đường, tăng dự trữ glycogen ở gan, tăng hoạt độ glucose-6-phosphatase, giải phóng glucose tự do từ gan vào máu và làm tăng mức glucose máu; tăng thoái hoá acid amin và protein ở cơ. Cortisol giúp cơ thể chống lại các stress, chống viêm và chống dị ứng. Vì vậy cortisol được dùng trong điều trị viêm khớp và bệnh tạo keo.

- Hormon chuyển hoá muối: aldosterol có tác dụng mạnh nhất, chủ yếu là tăng tái hấp thu Na^+ ở ống lượn xa, tăng bài tiết K^+ , do đó tăng giữ nước trong cơ thể.

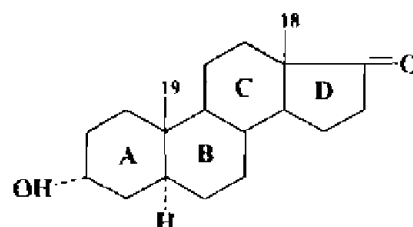
- Hormon sinh dục vỏ thượng thận: tác dụng như các hormon sinh dục nam nhưng yếu hơn.

5.3. Hormon sinh dục nam

* Cấu tạo hoá học



Testosteron



Androsteron

Chất chính là testosteron, do tế bào kẽ (Leydig) của tinh hoàn bài tiết, ngoài ra còn có androsteron - là sản phẩm thoái hoá của testosteron ở gan.

Tác dụng của androsteron bằng 1/6 tác dụng của testosteron.

* **Tổng hợp:** từ nguyên liệu là cholesterol.

* **Thoái hoá:** androstendion là sản phẩm thoái hoá đầu tiên của testosteron. Những giai đoạn tiếp theo giống như thoái hoá của các hormon sinh dục vô thượng thận. Như vậy, testosteron (nguồn gốc tính hoàn) và androstendion (nguồn gốc vô thượng thận) có chuyển hoá chung và biến đổi thành androsteron, etiocholanolon và một phần nhỏ thành epiandrosteron. Những sản phẩm này chiếm khoảng 80% trong các 17 cetosteroid trung tính đào thải ra nước tiểu dưới dạng liên hợp glucuronic hoặc sunfuric. Ở nước tiểu trẻ em, 17 cetosteroid có khoảng 2.5 mg/24 giờ, tăng dần ở tuổi dậy thì: nam khoảng 13 ± 2 mg/ 24 giờ và nữ khoảng 9 ± 2 mg/24 giờ, rồi giảm dần theo tuổi.

5.4. Hormon sinh dục nữ

Gồm 2 nhóm: folliculin (hay estrogen) và progesterone. Sự bài tiết các hormon này tùy thuộc vào thời kỳ phát triển của nang trứng: giai đoạn nang bài tiết estrogen; giai đoạn hoàng thể bài tiết estrogen và progesteron.

* Cấu tạo hóa học

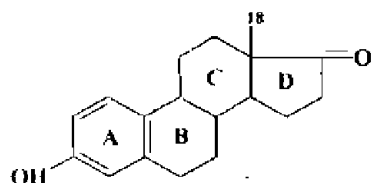
– Estrogen: 18C, gồm 3 chất là estron, estradiol và estriol. Đó là những steroid phenolic, chất lưu thông chính trong máu là estradiol.

– Progesteron: 21C, có nhân pregnan.

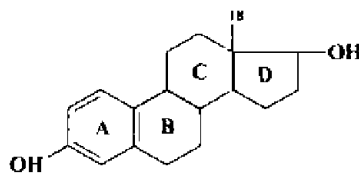
* Tổng hợp

Buồng trứng, tính hoàn, vô thượng thận và rau thai đều tổng hợp được các estron và estradiol từ testosteron và androstendion.

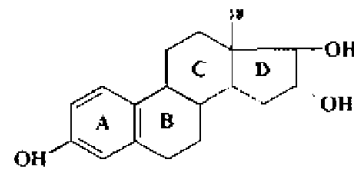
Quá trình tổng hợp được kích thích bởi FSH và LH của tuyến yên và kích tố rau thai HCG. Progesteron được tổng hợp nhiều nhất ở hoàng thể và rau thai, dưới tác dụng của FSH, LH tuyến yên, các yếu tố giải phóng vùng dưới đồi và khi có mang còn được kích thích bởi HCG.



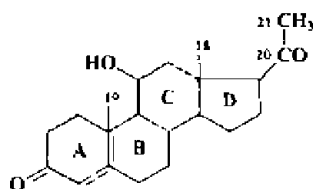
Estrogen



Estradiol



Estriol



Progesteron (21C)

*** Thoái hoá**

Sản phẩm thoái hoá chủ yếu của estrogen ở nước tiểu là estriol, dưới dạng glucuro hoặc sunfô liên hợp, một phần nhỏ ở dạng tự do, gọi chung là các phenolsteroid.

Ở người bình thường:

– Trước ngày kinh nồng độ estrogen bài xuất ra nước tiểu là thấp nhất: 5 - 10 µg/24 giờ.

– Cao nhất ở ngày rụng trứng: 50 - 100 µg/24 giờ. Giảm dần rồi đạt đỉnh cao thứ 2 ở thời kỳ hoàng thể.

– Thời kỳ hoàng thể: 30 - 40 µg/24 giờ.

Progesteron thoái hoá ở gan tạo thành pregnandiol đào thải dưới dạng glucuro và sunfô liên hợp.

6. HORMON EICOSANOID

Hormon eicosanoid được tổng hợp từ những acid béo có nhiều liên kết đôi, chất tiền thân chính là acid arachidonic (20C có 4 liên kết đôi). Hormon eicosanoid được xếp vào loại hormon tại chỗ, ba loại eicosanoid chủ yếu là:

- Prostaglandin có ở nhiều mô, kích thích co bóp cơ trơn.
- Leucotrien có ở bạch cầu, lách gây co bóp phế quản.
- Thromboxan có ở các mô và bạch cầu, điều hoà đông máu và làm co mạch.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày định nghĩa hormon, phân biệt hormon thần kinh, chất dẫn truyền thần kinh, hormon tại chỗ, hormon tự thân.
2. Phân loại hormon theo cấu tạo hoá học (mỗi loại kể tên và viết công thức cấu tạo một hormon đại diện).
3. Trình bày cơ chế tác dụng của hormon tan trong lipid (nhóm hormon steroid).
4. Trình bày cơ chế cấu tác dụng của hormon tan trong nước (nhóm hormon protein và dẫn xuất acid amin)
5. Trình bày cấu tạo hóa học, quá trình tổng hợp và thoái hóa của hormon tuyến tụy thượng thận.
6. Trình bày cấu tạo hóa học, quá trình tổng hợp và thoái hóa của hormon tuyến giáp trạng.

Chương III

NĂNG LƯỢNG SINH HỌC

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được bản chất của sự hô hấp tế bào và sơ đồ chuỗi vận chuyển điện tử (thành phần của các phức hợp, sự vận chuyển điện tử, năng lượng giải phóng) và cơ chế tạo ATP ở ty thể.
2. Trình bày được các dạng liên kết phosphat trong cơ thể.
3. Trình bày được chu trình acid citric: các giai đoạn, công thức, enzym, năng lượng, đặc điểm và ý nghĩa.

Năng lượng sinh học (quá trình oxy hoá sinh học hoặc sự hô hấp tế bào) là quá trình đốt cháy các chất hữu cơ carbohydrat, lipid và protein tạo năng lượng cho các hoạt động sống của tế bào.

Đặc điểm của quá trình đốt cháy các chất hữu cơ trong tế bào là: xảy ra ở điều kiện nhiệt độ không cao (37°C); ở môi trường 2/3 là nước; lượng nhiệt toả ra không quá lớn; oxy không khí không tiếp xúc trực tiếp với carbon và hydro của cơ chất. Bởi vậy, quá trình đốt cháy các chất xảy ra từ từ, từng bước, không có ngọn lửa, ít tăng nhiệt độ, năng lượng được giải phóng dần dần và được tích trữ dưới dạng các liên kết hoá học cao năng để sử dụng cho toàn bộ các hoạt động sống của cơ thể.

1. BẢN CHẤT CỦA SỰ HÔ HẤP TẾ BÀO

Khi đốt cháy các chất hữu cơ tạo năng lượng, tế bào cần sử dụng O₂ và tạo ra sản phẩm CO₂, H₂O. Quá trình sử dụng O₂, tạo CO₂ và H₂O diễn ra trong tế bào gọi là hô hấp tế bào.

1.1. Quá trình tạo H₂O và CO₂

– Khí CO₂ tạo thành do phản ứng khử carboxyl của phân tử chất hữu cơ nhờ enzym xúc tác là *decarboxylase*: $R-COOH \rightarrow RH + CO_2$

Phản ứng không giải phóng nhiều năng lượng.

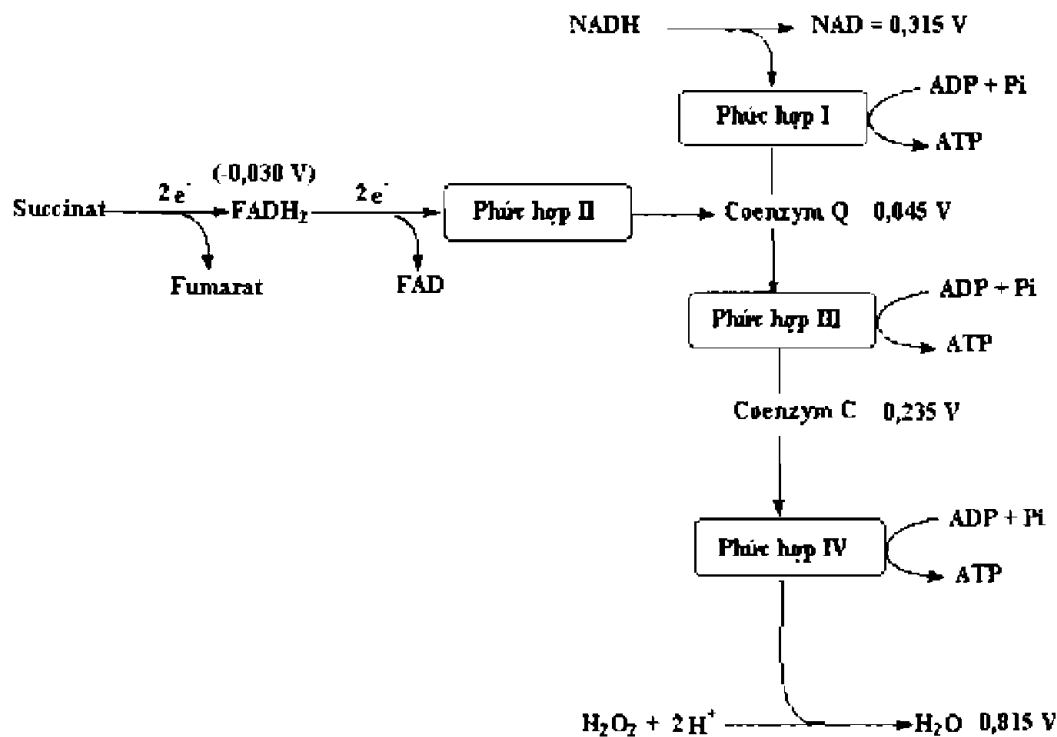
– H₂O được tạo thành nhờ một dãy chuyển phản ứng bao gồm hàng loạt quá trình tách H₂ ra khỏi cơ chất và vận chuyển qua một chuỗi các chất trung gian để cuối cùng tới O₂. Trong quá trình này, hydro và oxy đều được hoạt hoá chuyển thành dạng các ion H⁺ và O²⁻ để tạo thành H₂O.

Quá trình vận chuyển H₂ tới O₂ tạo thành H₂O giải phóng rất nhiều năng lượng và được tích trữ cho cơ thể sử dụng.

1.2. Chuỗi vận chuyển điện tử

1.2.1. Thành phần chuỗi vận chuyển điện tử

Chuỗi vận chuyển điện tử được hình thành bởi 4 phức hợp protein vận chuyển điện tử cùng ion H^+ và 2 chất vận chuyển điện tử riêng biệt (hình 3.1).

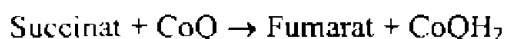


Hình 3.1. Tóm tắt sự vận chuyển của chuỗi hô hấp tế bào

– **Phức hợp I:** NADH-coenzymQ reductase (NADH-CoQ reductase).

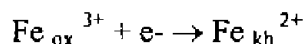


– **Phức hợp II:** Succinat-coenzym Q reductase (succinat -CoQ reductase).



– **Phức hợp III:** CoQH₂-cytochrom reductase (CoQH₂-Cyt reductase)

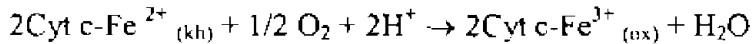
Phức hợp gồm 3 thành phần: Cytochrom b, cytochrom c1, protein Fe-S và nằm trong màng ty thể. Phức hợp này có chức năng như một bơm H^+ vào khoang nội bào tạo gradient proton



– **Phức hợp IV:** Cytochrom oxidase

Là phức hợp khử oxy, chứa cytochrom a và a₃. Chức năng của phức hợp là vận chuyển điện tử đến oxy. Phức hợp này nhận e^- từ Cyt c và e^- được chuyển tới Cu^{2+} (Cyt a) và tới phức hợp chứa đồng thứ hai là Cyt a₃. Cuối cùng e^- được vận chuyển từ phức

hợp này tới nguyên tử oxy (là chất nhận điện tử cuối cùng) tạo O^{2-} . O^{2-} kết hợp với $2H^+$ tạo H_2O . Phản ứng được xúc tác bởi phức hợp này có thể tóm tắt như sau:



Như vậy chuỗi vận chuyển điện tử từ NADH sang phức hợp I, từ succinat sang phức hợp II. Điện tử từ phức hợp I và phức hợp II sang phức hợp III nhờ coenzym Q (ubiquinon) rồi sang phức hợp IV bởi protein màng ty thể là cytochrom c.

1.2.2. Chuỗi vận chuyển điện tử và năng lượng giải phóng

Trật tự sắp xếp của các thành phần chuỗi vận chuyển điện tử được định hướng chặt chẽ theo thế năng oxy hoá-khử của các chất trong chuỗi, từ chất có thế năng oxy hoá-khử thấp tới chất có thế năng oxy hoá-khử cao hơn.

Toàn bộ năng lượng được giải phóng dần từng chặng. Năng lượng chủ yếu tạo phân tử ATP từ ADP và P_i (ΔG^{10} cần cho tổng hợp ATP từ $ADP + P_i = + 7,3$ kcal/mol) và một phần năng lượng toả ra dưới dạng nhiệt.

1.3. Cơ chế tạo ATP ở ty thể (mitochondria)

Năng lượng trong quá trình vận chuyển e^- được dùng để bơm những ion H^+ trong ty thể ra bên ngoài qua màng trong ty thể. Quá trình này tạo một gradient ion H^+ và sự chênh lệch điện thế giữa 2 phía của màng trong ty thể. Sự chênh lệch điện thế tạo lực đẩy H^+ trở lại matrix ty thể qua màng trong và ATP được hình thành từ $ADP + P_i$.

Trong quá trình vận chuyển e^- của chuỗi vận chuyển điện tử có 3 vị trí mà năng lượng giải phóng từ sự vận chuyển e^- đủ để đẩy H^+ qua màng trong ty thể ra ngoài ty thể.

- $2e^-$ vận chuyển qua phức hợp NADH-CoQ reductase tạo ra năng lượng đủ để bơm 4 H^+ qua màng trong.
- $2e^-$ vận chuyển qua phức hợp $CoQH_2$ -Cytc reductase bơm 4 H^+ qua màng trong.
- $2e^-$ vận chuyển qua phức hợp cytochrom oxidase làm chuyển 2 H^+ qua màng.

Tổng cộng 10 H^+ được bơm từ trong ty thể qua màng trong ty thể ra ngoài khi $2e^-$ được vận chuyển từ NADH tới O_2 và 6 H^+ được chuyển qua màng trong ty thể ra ngoài nếu $2e^-$ được vận chuyển từ succinat tới O_2 . Sự vận chuyển 3 H^+ tạo 1 phân tử ATP từ $ADP + P_i$.

Như vậy, một chuỗi vận chuyển điện tử đi từ NADH tới O_2 tạo ra 3 ATP, đi từ succinat tạo ra 2 ATP và đi từ chặng sau đó tạo 1 ATP.

1.4. Điều hoà tổng hợp ATP

ATP được tổng hợp ở ty thể theo nhu cầu của tế bào thông qua nồng độ ADP.

- Nồng độ ADP thấp làm giảm tiêu thụ O_2 , giảm quá trình oxy hoá (vận chuyển e^-) và giảm tổng hợp ATP.
- Khi tăng đột ngột nồng độ ADP (ví dụ thủy phân nhiều ATP trong trường hợp cơ co mạnh và nhanh) làm tăng tiêu thụ O_2 , tăng quá trình oxy hoá (vận chuyển e^-) và làm tăng quá trình tổng hợp ATP.

1.5. Các chất ức chế chuỗi hô hấp tế bào

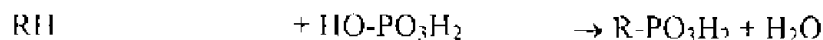
Chuỗi hô hấp tế bào bị ức chế bởi một số chất như sau:

- Rotenon: Chặn sự vận chuyển e⁻ giữa NADH và coenzym Q.
- Antimicin A: được phân lập từ một chủng streptomyces có tác dụng chặn sự vận chuyển giữa coenzym Q đến Cyt c.
- CN⁻, CO⁻, HS⁻ chặn sự khử O₂ của Cytochrom a và a₃.

2. SỰ PHOSPHORYL OXYHOÁ

2.1. Sự phosphoryl hoá

- Sự phosphoryl hoá là sự gắn một gốc H₃PO₄ vào một phân tử chất hữu cơ.



Chất hữu cơ	A.phosphoric	Hợp chất phosphat hữu cơ
-------------	--------------	--------------------------

Phản ứng phosphoryl hoá là phản ứng tổng hợp nên cần năng lượng và sự xúc tác của enzym phosphoryl kinase. Phản ứng ngược lại là phản ứng khử phosphoryl, xúc tác bởi phosphatase.



Trong phản ứng này năng lượng được giải phóng bằng số năng lượng đã dùng để tạo liên kết phosphat.

Phosphoryl hoá là một trong những phản ứng quan trọng bậc nhất trong chuyển hoá chất, đóng vai trò chính trong việc tích trữ và vận chuyển năng lượng, hoạt hoá các chất.

2.2. Các loại liên kết phosphat

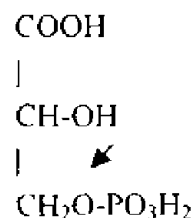
Căn cứ vào năng lượng tự do được giải phóng từ phản ứng thủy phân cắt đứt liên kết phosphat, các liên kết phosphat được chia làm 2 loại: liên kết phosphat nghèo năng lượng và liên kết phosphat giàu năng lượng.

2.2.1. Liên kết phosphat nghèo năng lượng

Ký hiệu R-P.

Khi thủy phân liên kết này: 1000 -5000 calo được giải phóng.

Ví dụ: Liên kết estephospat.



2.2.2. Liên kết phosphat giàu năng lượng

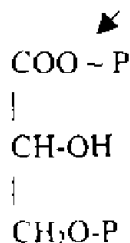
Ký hiệu là R ~ P.

Khi thủy phân liên kết phosphat giàu năng lượng > 7000 calo được giải phóng

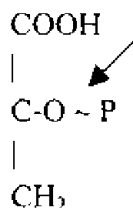
Một số liên kết phosphat giàu năng lượng là:

- Acylphosphat: tạo thành do H₃PO₄ kết hợp với gốc acid của chất hữu cơ.

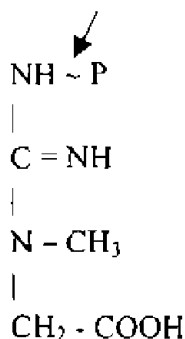
Ví dụ: acid 1-3 diphosphoglyceric. Năng lượng giải phóng khi thủy phân liên kết là - 10,1 kealo.



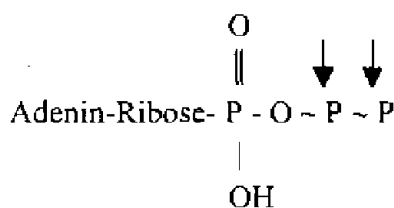
- Enolphosphat: do H_3PO_4 kết hợp với nhóm chức enol của chất hữu cơ. Ví dụ: phosphoenolpyruvic. Năng lượng giải phóng khi thủy phân liên kết là - 14,8 kealo.



- Amidphosphat (phosphamid): do H_3PO_4 kết hợp với nhóm amin. Ví dụ: phosphocreatinin. Năng lượng giải phóng khi thủy phân liên kết là - 10,3 kealo.



- Anhydridphosphat (pyrophosphat): Là liên kết giữa 2 gốc phosphat. Ví dụ: phân tử ATP. Năng lượng giải phóng khi thủy phân liên kết là - 7,3 kealo.



2.3. Sự phosphoryl-oxy hoá

- Trong chuỗi vận chuyển điện tử, quá trình e^- từ chất có thế năng oxy hoá khử thấp tới chất có thế năng oxy hoá cao hơn là những quá trình oxy hoá-khử.

– Trong quá trình trên năng lượng giải phóng được tích trữ trong ATP nhờ phản ứng phosphoryl hoá ADP.



– Hai quá trình này luôn đi kèm với nhau, nghĩa là sự phosphoryl hoá ADP thành ATP song song với sự oxy hoá-khử nên được gọi là sự phosphoryl oxy hoá.

3. CHU TRÌNH ACID CITRIC

Chu trình acid citric là giai đoạn thoái hoá cuối cùng chung của các chất carbohydrat, lipid và protein. Chất đầu tiên tham gia vào phản ứng của chu trình là acetyl CoA.

Quá trình thoái hoá các chất chủ yếu tạo ra acid pyruvic. Sự khử carboxyl-oxy hoá của acid pyruvic thành acetyl-CoA xảy ra trong ty thể và là điểm nối acid pyruvic với chu trình acid citric. Xúc tác phản ứng là một phức hợp enzym có tên là *pyruvat dehydrogenase*.

3.1. Các phản ứng của chu trình acid citric (chu trình Krebs)

– *Phản ứng 1*: Tổng hợp citrat.

Một phân tử acetyl CoA kết hợp với một phân tử oxaloacetat (4C) tạo thành citrat (6C) nhờ enzym *citrat synthase*.

– *Phản ứng 2*: Đồng phân hoá citrat thành isocitrat.

Citrat loại 1 phân tử H₂O tạo thành cis-aconitat (2a) và kết hợp ngay với 1 phân tử H₂O tạo isocitrat (2b). Cả 2 phản ứng đều do enzym *aconitase* xúc tác. Kết quả ở phản ứng 2 là vị trí nhóm OH bị thay đổi làm mất tính cân đối, bền vững của phân tử citrat và tạo ra một phân tử kém bền vững là isocitrat dễ dàng tham gia vào các phản ứng tiếp theo.

– *Phản ứng 3*: Khử carboxyl oxyhoá isocitrat thành α-cetoglutarat.

Isocitrat loại đi một cặp H₂ nhờ xúc tác của enzym *isocitrat dehydrogenase* có coenzym là NAD⁺ sẽ chuyển thành oxalosuccinat (3a). Oxalosuccinat loại 1 phân tử CO₂ tự phát (không cần enzym xúc tác) tạo thành α-cetoglutarat (3b).

– *Phản ứng 4*: khử carboxyl oxyhoá α-cetoglutarat.

α-cetoglutarat nhờ xúc tác của phức hợp đa enzym *α-cetoglutarat dehydrogenase* (gồm 3 enzym) sẽ loại đi 1 cặp H₂ dưới dạng NADH⁺, 1 phân tử CO₂, và có sự tham gia của HSCoA tạo succinyl CoA. Đây là phản ứng phức tạp, diễn ra qua nhiều bước tương tự như quá trình chuyển pyruvat thành acetylCoA.

– *Phản ứng 5*: Tạo succinat.

Succinyl CoA thủy phân tạo succinat nhờ enzym *thiokinase*. Năng lượng giải phóng khi thủy phân liên kết giàu năng lượng thioeste trong succinyl CoA được dùng để tạo liên kết giàu năng lượng trong phân tử GTP từ GDP và H₃PO₄.



Hình 3.2. Các phản ứng của chu trình acid citric

– *Phản ứng 6*: Oxy hoá succinat thành fumarat.

Succinat loại đi 1 cặp H₂ nhờ enzym *succinat dehydrogenase* có coenzym FAD sẽ tạo thành fumarat.

– *Phản ứng 7*: Hydrat hoá fumarat thành malat.

Fumarat kết hợp với 1 phân tử H₂O tạo malat nhờ enzym *fumarase*.

– *Phản ứng 8*: Oxy hoá malat thành oxaloacetat.

Malat loại đi 1 cặp H₂ nhờ enzym *malat dehydrogenase* có coenzym là NAD⁺. Đây là phản ứng cuối cùng đóng vòng chu trình acid citric.

3.2. Kết quả và ý nghĩa của chu trình acid citric

Chu trình acid citric xảy ra ở ty thể tế bào và trong điều kiện ái khí.

3.2.1. Kết quả

– Hai nguyên tử C dưới dạng acetyl CoA vào chu trình, ngưng tụ với acid oxaloacetic. Hai nguyên tử C ra khỏi chu trình dưới dạng CO₂ do sự khử của carboxyl ở phản ứng 3 và 4.

- Bốn cặp H_2 ra khỏi chu trình: 3 cặp ở dạng $NADH^+$ và 1 cặp ở dạng $FADH_2$, các cặp H_2 này vào chuỗi hô hấp tế bào cho 11 ATP. 1 liên kết phosphat giàu năng lượng hình thành ở GTP tạo 1 phân tử ATP. Tổng cộng một vòng của chu trình tạo 12 ATP.
- Hai phân tử H_2O được sử dụng.

3.2.2. Ý nghĩa

- Là giai đoạn thoái hoá chung, cuối cùng của các chất carbohydrat, lipid và protein.
- Cung cấp rất nhiều năng lượng.
- Cung cấp các chất chuyển hoá trung gian cho các chuyển hoá khác.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Bản chất của sự hô hấp tế bào?
2. Thành phần, thứ tự của chuỗi vận chuyển điện tử?
3. Thế nào là sự phosphoryl hoá, liên kết phosphat giàu và nghèo năng lượng?
4. Nêu các loại liên kết phosphat giàu năng lượng và cho ví dụ?
5. Thế nào là sự phosphoryl-oxy hoá và ý nghĩa của nó trong chuyển hoá các chất?
6. Trình bày chu trình acid citric: các phản ứng, enzym xúc tác, năng lượng, kết quả và ý nghĩa.

Chương IV

CARBOHYDRAT

PHẦN I: HOÁ HỌC CARBOHYDRAT

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được định nghĩa monosaccarid và viết được công thức cấu tạo của một số monosaccarid thường gặp.
2. Trình bày được một số tính chất hoá học đặc trưng của monosaccarid.
3. Trình bày được cấu tạo hoá học của saccarose, lactose, maltose.
4. Trình bày được sự khác nhau về cấu tạo hoá học của tinh bột, glycogen và cellulose.

Carbohydrat hay saccharid có tên thường gọi là glucid. Carbohydrat gồm: monosaccarid, oligosaccarid và polysaccarid.

- Monosaccarid: là đơn vị cấu tạo của carbohydrat.
- Oligosaccarid: gồm từ 2 đến 14 monosaccarid liên kết với nhau bằng liên kết glucosid. Tùy theo số monosaccarid có trong phân tử, oligosaccarid chia thành disaccarid, trisaccarid,...
- Polysaccarid là những phân tử lớn, chia làm 2 nhóm:
 - + Polysaccarid thuần: gồm nhiều monosaccarid cùng loại liên kết với nhau. Thí dụ: tinh bột, glycogen, cellulose.
 - + Polysaccarid tạp: phân tử gồm nhiều monosaccarid khác loại, dẫn xuất của monosaccarid và chất khác như acid sulfuric, acid acetic. Thí dụ: acid hyaluronic, heparin.

Carbohydrat chiếm khoảng 2% trọng lượng khô của động vật, 80-90% trọng lượng khô của thực vật.

1. MONOSACCARID

Monosaccarid (đường đơn hay ose) là dẫn xuất aldehyd hoặc ceton của polyalcol chứa ít nhất 3 nguyên tử carbon và không thể bị thủy phân thành những phân tử nhỏ hơn.

1.1. Phân loại và danh pháp của monosaccarid

Monosaccarid được phân loại và gọi tên theo bản chất hoá học của nhóm carbonyl và số lượng nguyên tử carbon trong phân tử.

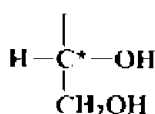
Theo nhóm carbonyl: nhóm carbonyl là aldehyd thì monosaccarid thuộc loại aldose (aldehyd alcol), ví dụ: glucose; nhóm carbonyl là ceton thì monosaccarid thuộc loại cetose (ceton alcol), ví dụ: fructose.

Theo số lượng carbon. monosaccarid nhỏ nhất có 3 nguyên tử carbon là triose, monosaccarid có 4, 5, 6, 7,... nguyên tử carbon tương ứng là tetrose, pentose, hexose, heptose. ...

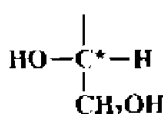
Người ta gọi tên monosaccarid bằng cách kết hợp 2 phân loại trên: aldopentose, cetoheptose.

Các monosaccarid còn có tên riêng, ví dụ: glucose, ribose.

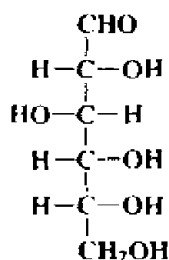
Theo quy ước Fischer, các monosaccarid có nhóm -OH của carbon bất đối (C*) cuối cùng (C ở cách xa nhóm carbonyl nhất) ở bên phải thuộc dãy D (giống như phân tử D-glyceraldehyd) và ở bên trái thuộc dãy L. Các monosaccarid thuộc dãy L có tính chất sinh học kém hơn monosaccarid thuộc dãy D. Các monosaccarid chỉ khác nhau bởi cấu hình hoá học của một nguyên tử carbon được thừa nhận là một đồng phân epimer. Thí dụ D-glucose và D-mannose là hai đồng phân epimer với sự khác biệt ở C2; D-glucose và D-galactose là hai đồng phân epimer với sự khác nhau ở C4. D-mannose và D-galactose không phải là đồng phân epimer của nhau vì có sự khác biệt ở hai nguyên tử carbon.



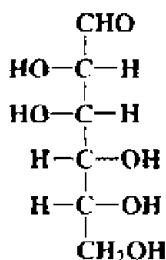
Dãy D



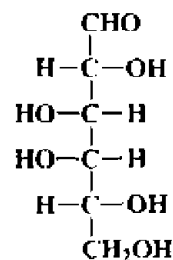
Dãy L



D-Glucose



D-Mannose



D-Galactose

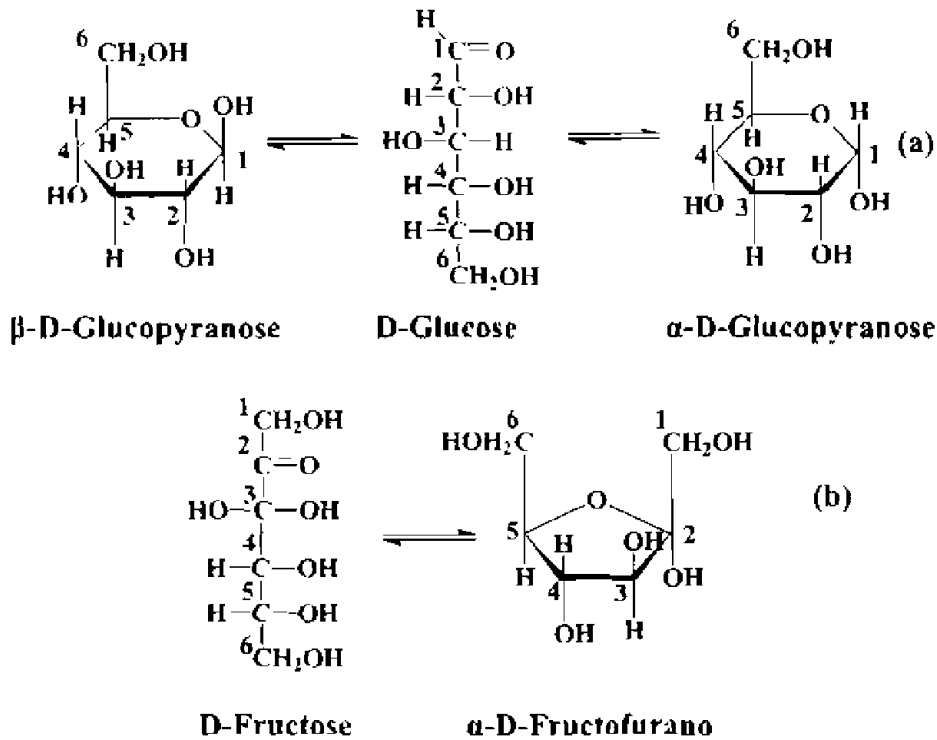
1.2. Cấu tạo vòng của monosaccarid

Monosaccarid có từ 5C trở lên, ngoài cấu tạo dạng thẳng còn có cấu tạo dạng vòng: dạng vòng furan 5 cạnh (furanose) hoặc dạng vòng pyran 6 cạnh (pyranose).

Phản ứng xảy ra trong nội bộ phân tử monosaccarid giữa nhóm alcol với nhóm aldehyd hoặc với nhóm ceton hình thành cầu oxy, tạo dạng vòng (hình 4.1). Sự hình thành dạng vòng của monosaccarid làm cho C của nhóm carbonyl trở thành C*. Kết quả là tạo thành dạng α và dạng β . Hai đồng phân α và β của D-glucose khác nhau về tính chất vật lý và hoá học; ví dụ: góc quay quang học đặc hiệu $[\alpha]^{20}_D$ của α -D-glucose là

$-112,2^\circ$, của β -D-glucose là $+18,7^\circ$ (đấu + chỉ khả năng làm quay mặt phẳng ánh sáng phân cực sang phải, dấu - là ngược lại). Khi hoà tan một trong hai dạng tinh khiết trên trong nước cất, góc quay quang học đặc hiệu thay đổi dần và ở giá trị ổn định $[\alpha]^{20}_D$ là $+52,7^\circ$, tại đó một cân bằng động được thiết lập với α -D-glucose là 36,4% và β -D-glucose là 63,6% chỉ khoảng 0,1% là dạng thẳng.

Glucose chuyển thành dạng pyranose duy nhất trong dung dịch. Fructose có 67% ở dạng pyranose và 33% ở dạng furanose.



Hình 4.1. Cấu tạo của D-glucose dạng thẳng, dạng vòng D-glucopyranose (a) D-fructose dạng thẳng, dạng vòng D-fructofuranose (b)

1.3. Tính chất của monosaccarid

Các monosaccarid dễ tan trong nước, ít tan trong alcohol và không tan trong etc, thường có vị ngọt.

1.3.1. Tính khử (bị oxy hoá)

– Tạo thành dẫn xuất là acid aldonic: Monosaccarid có tính khử do có các hoá chức aldehyd hoặc ceton. Khi tác dụng với các muối kim loại nặng (muối Cu, Hg, Bi) monosaccarid sẽ khử ion kim loại, giải phóng kim loại tự do hoặc muối kim loại có hoá trị thấp hơn; bản thân monosaccarid sẽ bị oxy hoá thành acid aldonic; Ví dụ: Hydroxyd đồng II ($\text{Cu}(\text{OH})_2$) bị khử tạo thành kết tủa oxyd đồng I (Cu_2O) màu đỏ gạch.

- Tạo thành dẫn xuất là acid uronic: sự oxy hoá đặc biệt của nhóm alcol bậc 1 của các aldose tạo thành các acid uronic, ví dụ: glucose thành D-glucuronic acid.

1.3.2. Tạo glycosid

Nhóm -OH bán acetal trong phân tử monosaccarid có khả năng tạo thành hợp chất với alcol bằng liên kết glycosid, hợp chất được gọi là các glycosid. Nhóm -OH bán acetal liên kết với -OH alcol của monosaccarid khác là các trường hợp tạo thành oligo- và polysaccarid.

1.3.3. Tạo dẫn xuất este

Nhóm -OH alcol trong phân tử monosaccarid phản ứng với các acid tạo thành các este tương ứng. Một số dẫn xuất este quan trọng trong cơ thể sinh vật như: glyceraldehyd phosphat, dihydroxyaceton phosphat, ribose-5-phosphat, glucose-1-phosphat, glucose-6-phosphat, ...

2. OLIGOSACCARID

Oligosaccarid thường gặp nhất trong tự nhiên là các disaccarid

2.1. Saccarose (Sucrose)

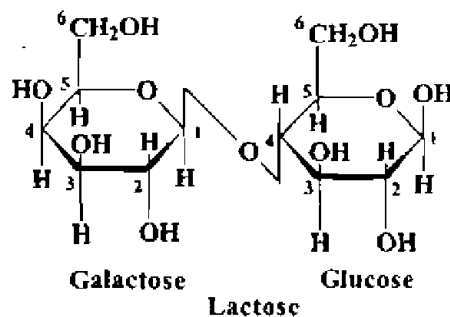
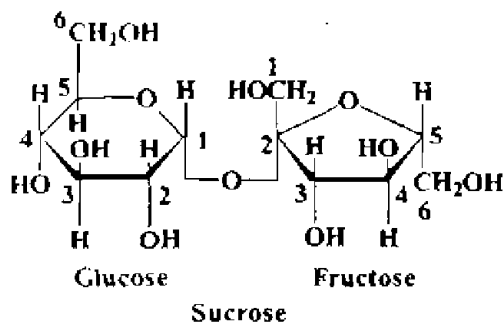
Saccarose là [α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-fructofuranosid]. Ký hiệu (1 \rightarrow 2) biểu thị liên kết glucosid C1 của glucose với C2 của fructose, vì vậy saccarose không còn tính khử. Enzym thủy phân là saccarase. Saccarose có nhiều trong mía và củ cải đường.

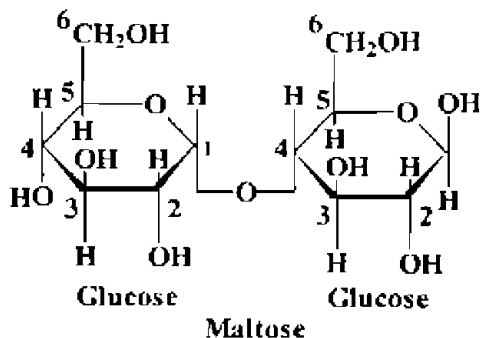
2.2. Lactose

Lactose là [β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-D-glucopyranose]. Lactose có một hoá chức khử của phân tử glucose nên lactose có tính khử. Lactose có trong sữa người và động vật nên được gọi là đường sữa.

2.3. Maltose

Maltose là [α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-glucopyranose]. Maltose có tính khử. Maltose có trong mầm lúa, kẹo mạch nha, là sản phẩm thủy phân của tinh bột.



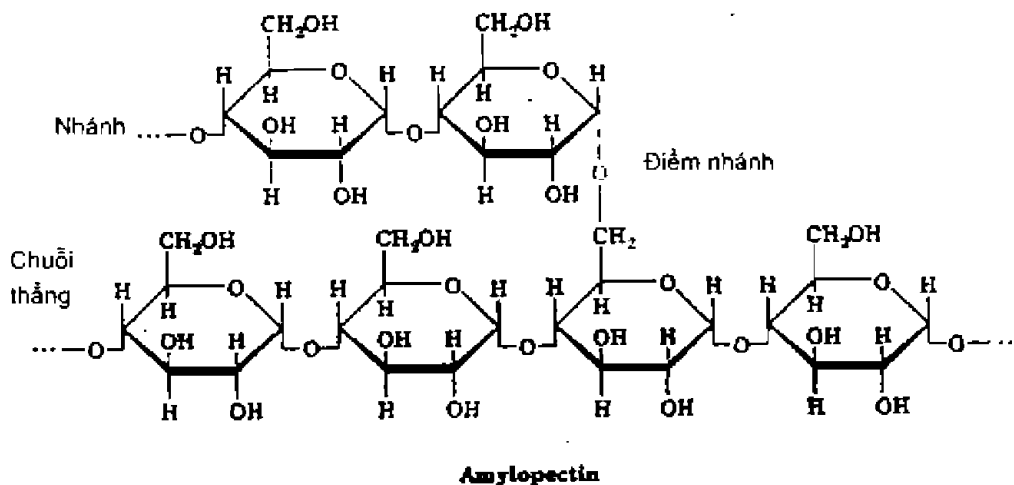


Hình 4.2. Công thức của saccharose, lactose và maltose

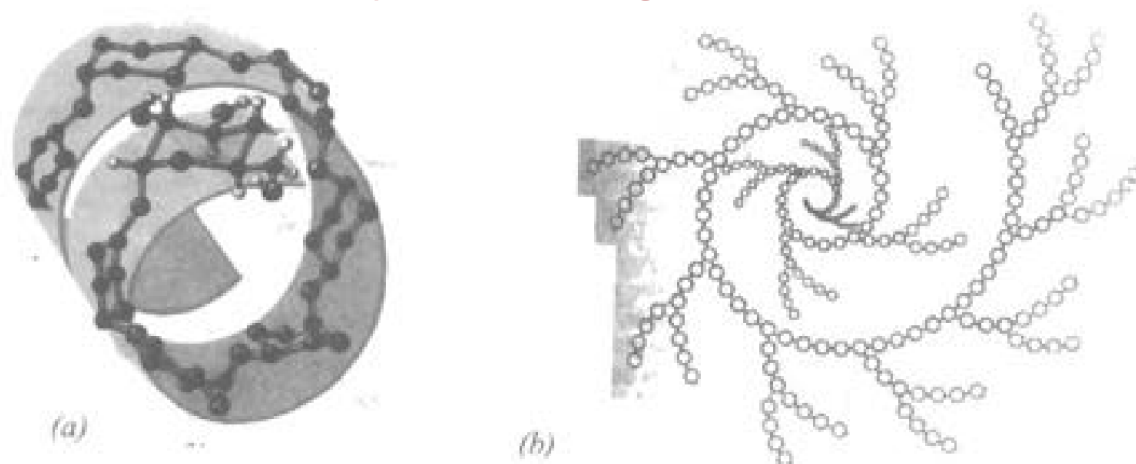
3. POLYSACCARID

3.1. Polysaccarid thuần

Tinh bột: Tinh bột là thức ăn dự trữ của động vật. Tinh bột có trong bào tương của tế bào thực vật, là những hạt nhỏ không tan gồm α -amylose và amylopectin. α -amylose có 12 - 25% trong tinh bột, tan trong nước, là chuỗi polyme của hàng ngàn gốc glucose liên kết với nhau bằng liên kết α -(1 \rightarrow 4)glucosid. Chuỗi polyme được vòng xoắn lặp lại đều đặn theo dạng quay trái.



Hình 4.3. Liên kết α -(1 \rightarrow 4) và liên kết (1 \rightarrow 6) glucosid trong phân tử amylopectin



Hình 4.4. (a) Amylose - (b) Amylopectin

Amylopectin chiếm 75 - 85% trong tinh bột, gồm khoảng 10^6 gốc glucose, không tan trong nước, có cấu trúc như bụi cây, là phân tử có mạch nhánh, liên kết chủ yếu là (1→4) glucosid và tại mạch nhánh là liên kết (1→6) glucosid. Mỗi nhánh gồm từ 24 đến 30 gốc glucose. Các loại tinh bột từ nguồn gốc khác nhau có tỷ lệ amylose và amylopectin khác nhau.

Glycogen: Glycogen gồm 2.400 - 24.000 gốc glucose, được tổng hợp ở động vật, có mặt trong mọi tế bào nhưng nhiều nhất ở tế bào gan (chiếm 10% theo trọng lượng) và cơ xương (chiếm 0,9% trọng lượng), glycogen có trong các hạt ở bào tương. Cấu trúc bậc 1 của glycogen giống như amylopectin nhưng nhiều nhánh hơn và mạch nhánh ngắn hơn, gồm 8 - 12 gốc glucose.

Cellulose: Cellulose là thành phần chính của mô năng đỡ thực vật, là chuỗi polyme của khoảng 15.000 gốc β -D-glucose với liên kết β (1→4) glucosid. Cellulose không tan trong nước, bị thủy phân trong môi trường acid sulfuric nóng, không có giá trị dinh dưỡng đối với người và đa số động vật. Ở động vật ăn cỏ, các vi sinh vật trong ống tiêu hoá sản sinh các enzym cellulase - enzym thủy phân cellulose thành các β -D-glucose - nên động vật ăn cỏ tiêu hoá được cellulose.

3.2. Polysaccharid tạp

Chitin: Chitin là thành phần quan trọng của các động vật không xương sống như loại giáp xác, sấu bọ và nhện, nó cũng có trong các tế bào vách của các loại nấm và tảo. Chitin là polyme của N-acetyl-D-glucosamin, liên kết với nhau bởi liên kết β (1→4) glucosid.

Mucopolysaccharid: Mucopolysaccharid là chuỗi polyme không có mạch nhánh của acid uronic và hexosamin xen kẽ nhau. Dung dịch mucopolysaccharid có độ quánh cao và có tính đàn hồi, vì vậy có tác dụng bảo vệ chống lại các tác nhân cơ học hay hoá học. Chúng tham gia cấu tạo các mô năng đỡ (xương, sụn) và có trong các dịch nhầy, có tác dụng làm trơn các thành ống (thực quản...) và bao bọc niêm mạc dạ dày.

Acid hyaluronic: Acid hyaluronic được tạo thành từ 250 đến 25000 đơn vị lặp đi lặp lại của disaccarid liên kết với nhau bằng liên kết 1→4 glucosid, mỗi disaccarid bao gồm gốc acid β -D-glucuronic và N-acetyl β -glucosamin liên kết với nhau bằng liên kết 1→3 glucosid. Hyaluronic có trong mô liên kết thủy tinh thể của mắt, cuống rốn, nang của một số vi khuẩn. Enzym hyaluronidase thủy phân acid hyaluronic và có trong một số vi khuẩn, tinh dịch, nọc rắn.

Chondroitin sulfat: Chondroitin sulfat gồm 2 loại chondroitin-4-sulfat và chondroitin-6-sulfat, được cấu tạo từ 50 đến 1000 đơn vị lặp đi lặp lại là sulfat disaccarid, mỗi đơn vị bao gồm gốc acid β -D-glucuronic và N-acetyl β -glucosamin-4-sulfat hoặc N-acetyl β -glucosamin-6-sulfat liên kết với nhau bằng liên kết 1→3 glucosid. Chondroitin sulfat có trong sụn, mô liên kết, mô bảo vệ (da, gân, van tim, thành động mạch ...)

Heparin: Heparin được tìm thấy trong các hạt bài tiết của những tế bào ở lớp bề mặt của mạch máu; có nhiều ở phổi, gan và da. Heparin được cấu tạo bởi các đơn vị là α -D-glucuronat-2-sulfat và N-sulfo-D-glucosamin-6-sulfat liên kết với nhau bằng liên kết α 1→4 glucosid. Heparin có khả năng ức chế quá trình đông máu, được dùng để điều trị những trường hợp nghẽn mạch do huyết khối.

Glycoprotein: Glycoprotein là mucopolysaccarid liên kết với protein bằng liên kết đồng hoá trị hoặc liên kết không đồng hoá trị. Các mucopolysaccarid thường là keratan sulfat (polyme của β -D-galactose và N-acetyl-D-glucosamin-6-sulfat) và chondroitin sulfat được liên kết đồng hoá trị với protein.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Viết tên hoá học và công thức cấu tạo của α -D-glucose, β -D-fructose.
2. Trình bày một số tính chất hoá học đặc trưng của monosaccarid.
3. Trình bày cấu tạo hoá học của saccarose và lactose.
4. Trình bày cấu tạo hoá học của tinh bột, glycogen, cellulose.
5. Kể tên một số polysaccarid thuần và polysaccarid tạp thường gặp trong tự nhiên.

PHẦN II : CHUYỂN HOÁ CARBOHYDRAT

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được quá trình thoái hoá glucose thành pyruvat và sự thoái hoá tiếp tục của pyruvat trong điều kiện áp lực oxy khác nhau.
2. Trình bày được khái quát về chu trình pentose và ý nghĩa sinh học của nó.
3. Trình bày được quá trình thoái hoá của các monosaccarid khác
4. Trình bày được quá trình tân tạo glucose
5. Trình bày được quá trình thoái hoá glycogen
6. Trình bày được quá trình tổng hợp glycogen.

Carbohydrat (glucid) là nguồn cung cấp năng lượng chủ yếu cho cơ thể người (khoảng 50 – 55%), 1g carbohydrat cung cấp 4 Kcalo. Quá trình tổng hợp glycogen xảy ra ở các mô nhưng chủ yếu là gan và cơ. Carbohydrat tham gia tổng hợp nhiều phân tử lớn trong thành phần cấu tạo của tế bào như các glycolipid, glycoprotein,... và qua chất trung gian là ribose 5 phosphat, carbohydrat tham gia tổng hợp acid nucleic.

1. SỰ THOẢI HOÁ CỦA CARBOHYDRAT

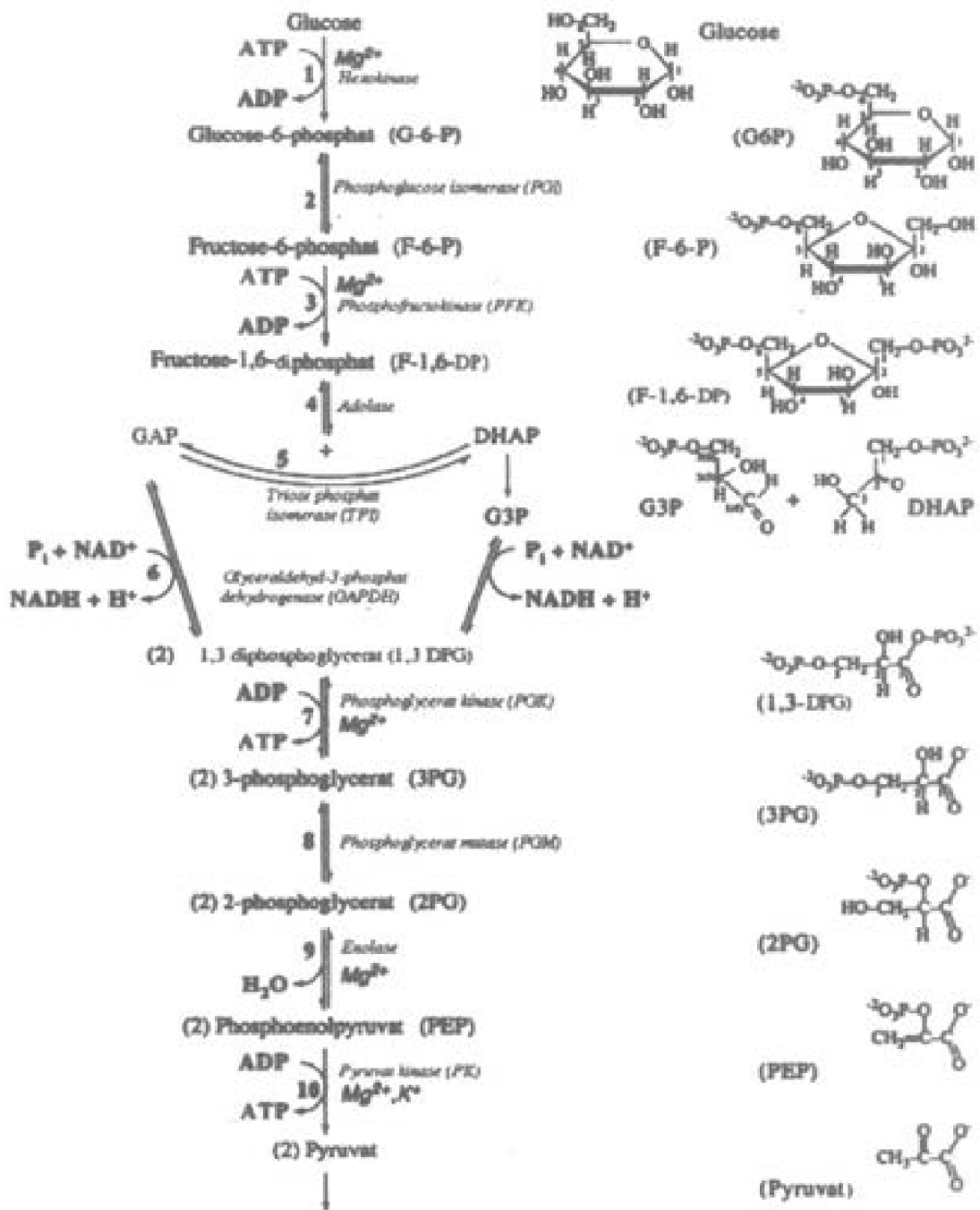
1.1. Con đường đường phân (glycolysis)

Con đường đường phân gồm một chuỗi các phản ứng hoá học chuyển hoá glucose (6 carbon) thành pyruvat (3 carbon), xảy ra ở bào tương, qua 2 giai đoạn với 10 phản ứng (lĩnh 4.5).

– Giai đoạn 1: gồm 5 phản ứng(1-5). Phân tử glucose được phosphoryl hoá và bị chặt đôi thành 2 triose phosphat với sự chi phí 2ATP.

– Giai đoạn 2: gồm 5 phản ứng (6-10). Hai phân tử triose phosphat chuyển hoá thành 2 phân tử pyruvat, tạo 4 ATP.

Hexokinase là enzym xúc tác phản ứng 1. Enzym này không đặc hiệu, có trong tất cả các loại tế bào, xúc tác sự phosphoryl hoá của các monosaccarid khác nhau (glucose, mannose, fructose). Gan chứa glucokinase có tác dụng xúc tác phản ứng phosphoryl hoá trên, nhưng chỉ tham gia trong điều kiện nồng độ glucose trong máu tăng cao.

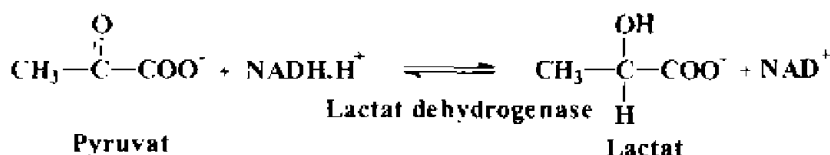


Hình 4.5. Quá trình thoái hoá glucose theo con đường đường phân

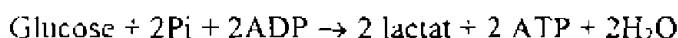
1.2. Sự thoái hoá tiếp tục của pyruvat

1.2.1. Thoái hoá pyruvat trong điều kiện yếm khí (không có oxy tham gia)

Ở cơ thể khi nhu cầu ATP cao và oxy do máu cung cấp không đủ, lactat dehydrogenase (LDH) xúc tác sự oxy hoá NADH bởi pyruvat tạo thành lactat và NAD⁺.



Bilan năng lượng



Cùng với sự tạo thành ATP, 31% năng lượng đã tạo ra ở dạng nhiệt năng.

1.2.2. Sự thoái hoá pyruvat trong điều kiện ái khí (có oxy tham gia)

Với sự có mặt của oxy, phân tử pyruvat vào ty thể, oxy hoá thành acetat dưới dạng acetyl CoA, đi vào chu trình acid citric và oxy hoá thành CO₂ và H₂O.

Bilan năng lượng

Phân tử NADH (tạo ra ở phản ứng 6) được chuyển vào ty thể để oxy hoá trong chuỗi hô hấp tế bào (xem chương năng lượng sinh học) và mỗi phân tử NADH tạo thành 3ATP. Quá trình phản ứng chuyển phân tử pyruvat thành acetyl CoA cho 3 ATP, phân tử acetyl CoA oxy hoá trong chu trình acid citric cho 12 ATP.

Sự thoái hoá hoàn toàn phân tử glucose trong điều kiện ái khí cung cấp 38 ATP.

1.3. Con đường hexose monophosphat

Sự oxy hoá glucose theo con đường hexose monophosphat (chu trình pentose) xảy ra trong bào tương của tế bào song song với con đường đường phân, nhưng chiếm tỷ lệ thấp hơn nhiều (7 – 10%). Tuy nhiên ở một số tế bào như hồng cầu, gan, mô mỡ, tuyến sữa trong thời kỳ hoạt động, con đường này chiếm ưu thế.

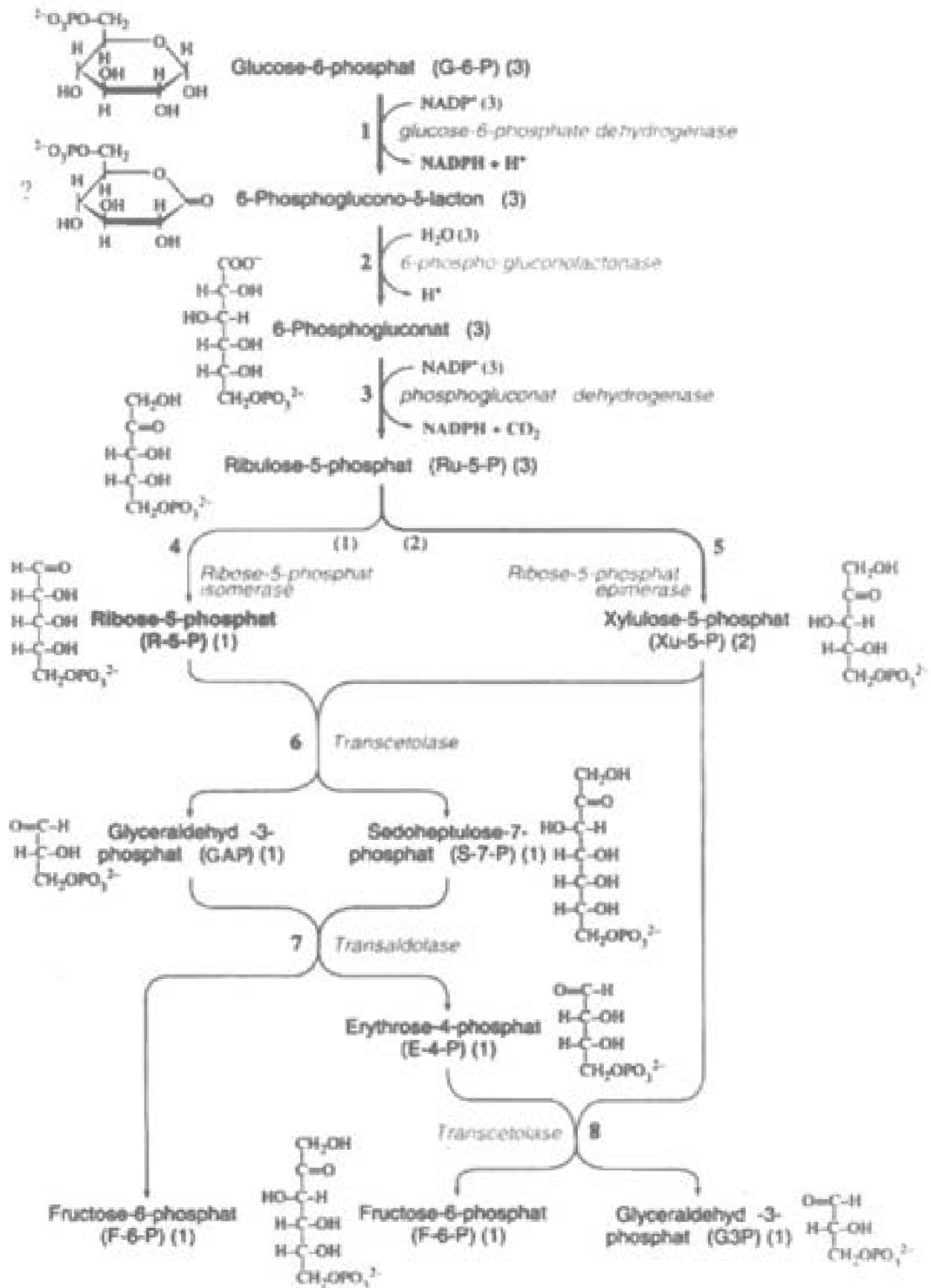
Con đường hexose monophosphat được chia làm hai giai đoạn:

1.3.1. Giai đoạn 1: Oxy hoá glucose-6-phosphat tạo NADPH và pentose phosphat.

– G6P oxy hoá bởi NADP⁺ tạo thành 6-phosphoglucono-δ-lacton dưới tác dụng của *glucose-6-phosphat dehydrogenase* (G6PD).

– δ-phosphoglucono-δ-lacton hợp nước và mở vòng tạo thành 6-phosphogluconat dưới tác dụng xúc tác của *6-phosphogluconolactonase*.

– 6-phosphogluconat oxy hoá bởi NADP⁺ giải phóng CO₂ và tạo thành ribulose-5-phosphat dưới tác dụng của *6-phosphogluconat dehydrogenase*.



Hình 4.6. Thoái hoá của glucose theo chu trình pentose

1.3.2. Giai đoạn 2: Sự biến đổi tiếp tục của pentose-5-phosphat.

– Ribulose-5-phosphat đồng phân hoá thành ribose-5-phosphat và xylulose-5-phosphat.

– Ribose-5-phosphat và xylulose-5-phosphat sẽ đi vào các phản ứng 6, 7 và 8 tạo thành các phân tử glyceraldehyd-3-phosphat và fructose-6-phosphat.

Như vậy, chu trình pentose phosphat có thể viết :



Con đường hexose monophosphat oxy hoá trực tiếp G6P, không cung cấp năng lượng dưới dạng ATP nhưng nó cung cấp NADPH và ribose-5-phosphat. NADPH được sử dụng như dạng năng lượng cho các quá trình tổng hợp acid béo, cholesterol và các steroid. Ribose-5-phosphat được cung cấp cho quá trình tổng hợp base purin và pyrimidin.

1.4. Chuyển hoá của các monosaccarid khác

1.4.1. Fructose

Fructose được chuyển hoá tại gan và cơ theo 2 con đường khác nhau.

– Ở cơ: Fructose chuyển thành fructose-6-phosphat (F6P) dưới tác dụng của *hexokinase*, F6P thoái hoá tiếp tục theo con đường đường phân.

– Ở gan: Fructose chuyển hoá qua 6 phản ứng để tạo thành sản phẩm trung gian của con đường đường phân.

Fructose được phosphoryl hoá bởi ATP ở C1 thành fructose -1-phosphat (F1P) dưới tác dụng của *fructokinase*. Sau đó *aldolase* xúc tác phản ứng chẻ đôi phân tử F1P thành dihydroxyaceton phosphat (DHAP) và glyceraldehyd (GA). GA có thể phosphoryl hoá bởi ATP thành glyceraldehyd-3-phosphat (GAP) nhờ *glyceraldehyd kinase*. GA có thể khử thành glycerol bởi NADH dưới tác dụng của *alcol dehydrogenase*, rồi phosphoryl hoá bởi ATP thành glycerol-3-phosphat nhờ *glycerol kinase* và oxy hoá lại bởi NAD^+ thành DHAP nhờ *glycerol phosphat dehydrogenase*, cuối cùng nhờ *triose phosphat isomerase* đồng phân hoá thành GAP (hình 4.7)

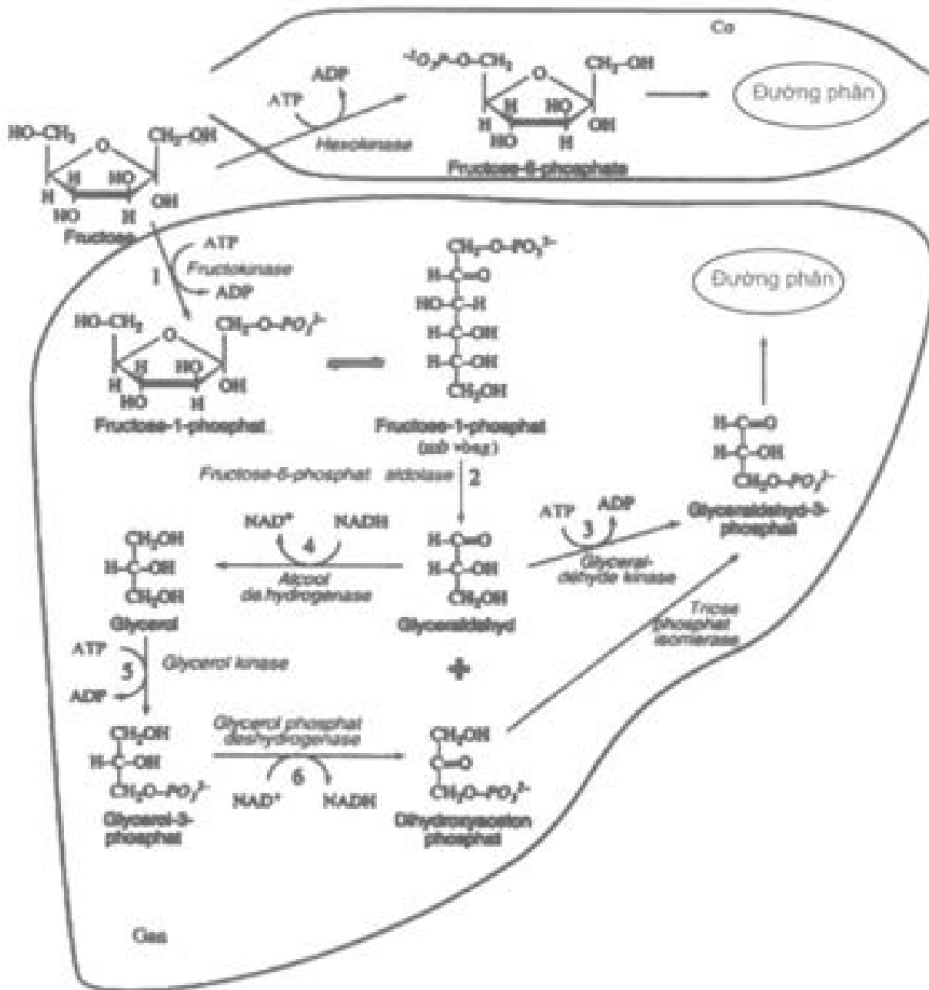
1.4.2. Galactose

Sự chuyển hoá galactose xảy ra trong gan. Trước hết galactose được phosphoryl hoá ở C1 bởi ATP thành galactose-1-phosphat nhờ *galactokinase*, sau đó nhờ *galactose-1-phosphat uridylyl transferase* chuyển nhóm uridylyl của UDP-glucose đến galactose-1-phosphat để thành glucose-1-phosphat (G1P) và UDP-galactose. *UDP-galactose-4-epimerase* chuyển UDP-galactose thành UDP-glucose. G1P sẽ đồng phân hoá thành G6P để đi vào con đường đường phân nhờ *phosphoglucosmutase* (hình 4.8).

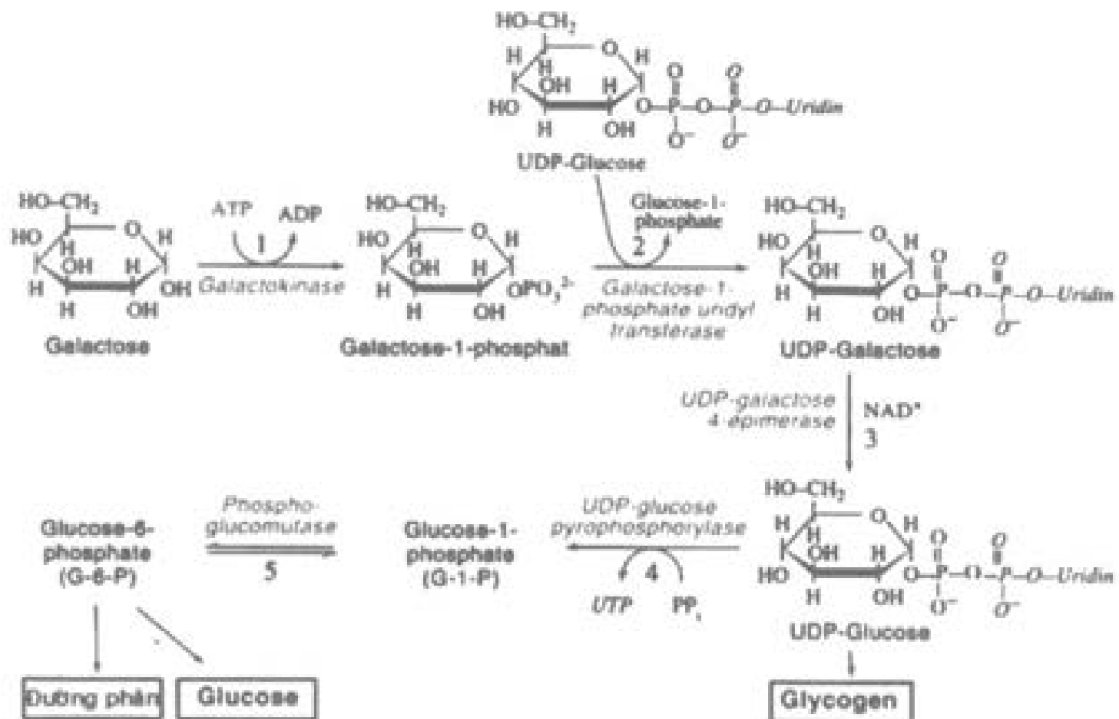
1.4.3. Mannose

Mannose chuyển thành F6P trong con đường đường phân sau khi trải qua 2 phản ứng:

- Mannose chuyển thành mannose-6-phosphat dưới tác dụng của *hexokinase*.
- *Phosphomannose isomerase* đồng phân hoá mannose-6-phosphat thành fructose-6-phosphat.



Hình 4.7. Thoái hoá của fructose



Hình 4.8. Thoái hoá của galactose

2. SỰ TỔNG HỢP GLUCOSE (CON ĐƯỜNG TÂN TẠO GLUCOSE)

Nào và hồng cầu sử dụng glucose là nguồn năng lượng chính nhưng lại không tổng hợp được glucose. Sự tổng hợp glucose xảy ra khi đói và khi cạn kiệt glycogen dự trữ. Chức năng này rất cần thiết nhằm cung cấp glucose cho các mô, đặc biệt mô thần kinh. Cơ quan chủ yếu của sự tân tạo glucose là gan, khoảng 10% lượng glucose được tân tạo ở thận (phần vỏ) và ruột.

2.1. Các giai đoạn của quá trình tổng hợp glucose

Quá trình tổng hợp glucose (tân tạo glucose) gồm những phản ứng gần như ngược lại của con đường đường phân. Có 3 enzym trong con đường đường phân không xúc tác phản ứng thuận nghịch đó là *hexokinase*, *phosphofruktokinase* và *pyruvat kinase* (hình 4.9).

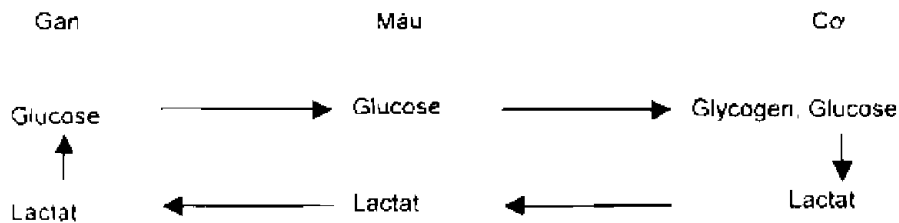
- Từ pyruvat thành phosphoenolpyruvic phải trải qua các phản ứng sau: Trước hết pyruvat vào trong ty thể, dưới tác dụng của *pyruvat carboxylase* cần ATP pyruvat chuyển thành oxaloacetat và sau đó tạo thành malat, malat được chuyển ra bào tương nhờ con thoi malat-aspartat (chất vận chuyển dicarboxylat), ở bào tương malat chuyển thành oxaloacetat rồi carboxyl hoá dưới tác dụng của *phosphoenol pyruvat carboxykinase* cần GTP tạo thành PEP.

- Phản ứng chuyển F1,6-DP thành G6P cần enzym *fructose-1,6-diphosphatase*.
- Phản ứng chuyển G6P thành glucose cần sự xúc tác của *glucose-6-phosphatase*.

Nguồn nguyên liệu của con đường tân tạo glucose là các acid amin cho đường (Alanin, cystein, glycin, serin, threonin, aspartat, glutamat, ...), những sản phẩm trung gian của chu trình a.citric và các con đường chuyển hóa chất khác.

2.2. Chu trình Cori

Cơ thường xảy ra quá trình thoái hoá glucose trong điều kiện yếm khí tạo sản phẩm là lactat. Lactat từ cơ được nhanh chóng chuyển qua máu về gan. Ở gan, lactat là nguồn nguyên liệu để tổng hợp glucose theo con đường tân tạo glucose. Vòng vận chuyển và biến đổi này được gọi là chu trình Cori (*hình 4.9*).

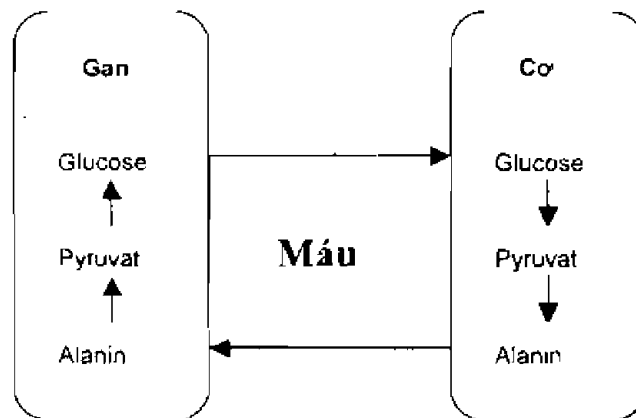


Hình 4.9. Chu trình Cori

2.3. Chu trình Glucose – Alanin

Trong nhiều mô alanin transaminase chuyển đổi các acid ceton thành acid amin. Thí dụ: trong cơ, pyruvat chuyển thành alanin; alanin được vận chuyển trong máu đến gan: tại gan, alanin được chuyển thành pyruvat và được tổng hợp thành glucose theo con đường tân tạo. Glucose được cung cấp trở lại các mô trong đó có cơ. Quá trình này được gọi là chu trình Glucose – Alanin (*hình 4.10*).

Gan là nơi duy nhất có khả năng tân tạo glucose từ các sản phẩm khác: các monosaccarid (fructose, galactose, mannose) và các sản phẩm chuyển hoá trung gian.



Hình 4.10. Chu trình Glucose – Alanin

3. TỔNG HỢP LACTOSE

Ở cơ thể người và động vật cao cấp, lactose được tổng hợp từ tuyến sữa của phụ nữ thời kỳ có thai và cho con bú.

4. CHUYỂN HOÁ GLYCOGEN

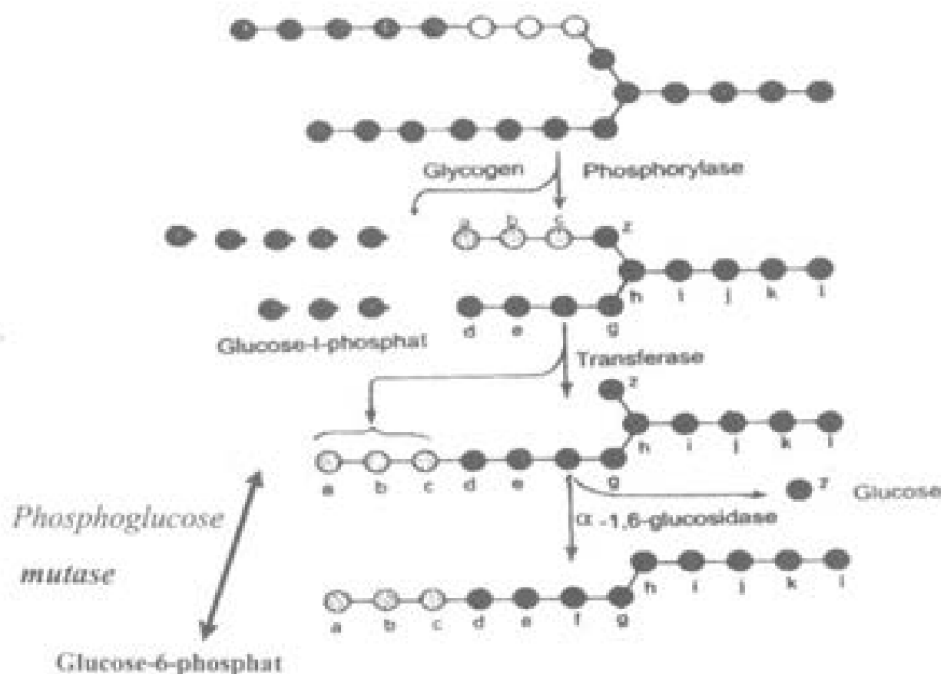
4.1. Thoái hoá glycogen

Cơ và gan là nơi xảy ra quá trình thoái hoá glycogen. Ở cơ, khi tế bào hoạt động cần ATP, glycogen được thoái hoá thành G6P cho con đường đường phân. Ở gan, khi nồng độ glucose trong máu giảm, glycogen thoái hoá thành G6P, G6P tiếp tục được chuyển thành glucose rồi vào vòng tuần hoàn để điều hoà mức glucose trong máu.

- *Glycogen phosphorylase* xúc tác quá trình phosphoryl phân trên phân tử glycogen (bẻ gãy liên kết 1-4 glycosid và gắn gốc phosphat) tạo thành glucose-1-phosphat (G1P). Enzym này chỉ tác dụng tới khi còn 4 gốc glucose từ điểm chia nhánh của phân tử glycogen thì không hoạt động nữa.

- Phần còn lại của phân tử glycogen chịu tác dụng của *enzym cắt nhánh*:

+ Oligo (α -1,4 \rightarrow α -1,4) glucosyl transferase thủy phân liên kết 1-4 glycosid giữa gốc thứ nhất và gốc thứ hai tính từ gốc nhánh, chuyển đoạn 3 gốc glucose của nhánh này đến gắn vào đầu một chuỗi thẳng của một nhánh khác bằng cách tạo liên kết 1-4 glycosid và nhánh glycogen mới sẽ được kéo dài thêm 3 gốc glucose, nhánh ban đầu chỉ còn lại một gốc glucose với liên kết 1-6 glycosid.



Hình 4.11. Quá trình thoái hoá của glycogen

+ Amylo α -1,6 glucosidase thủy phân liên kết 1-6 của gốc glucose còn lại giải phóng glucose tự do.

G1P đồng phân hoá thành G6P dưới tác dụng của *phosphoglucumutase*. G6P có thể tiếp tục đi vào con đường đường phân (ở cơ) hoặc có thể bị thủy phân thành glucose (ở gan) để cung cấp cho vòng tuần hoàn dưới tác dụng của G6 phosphatase.

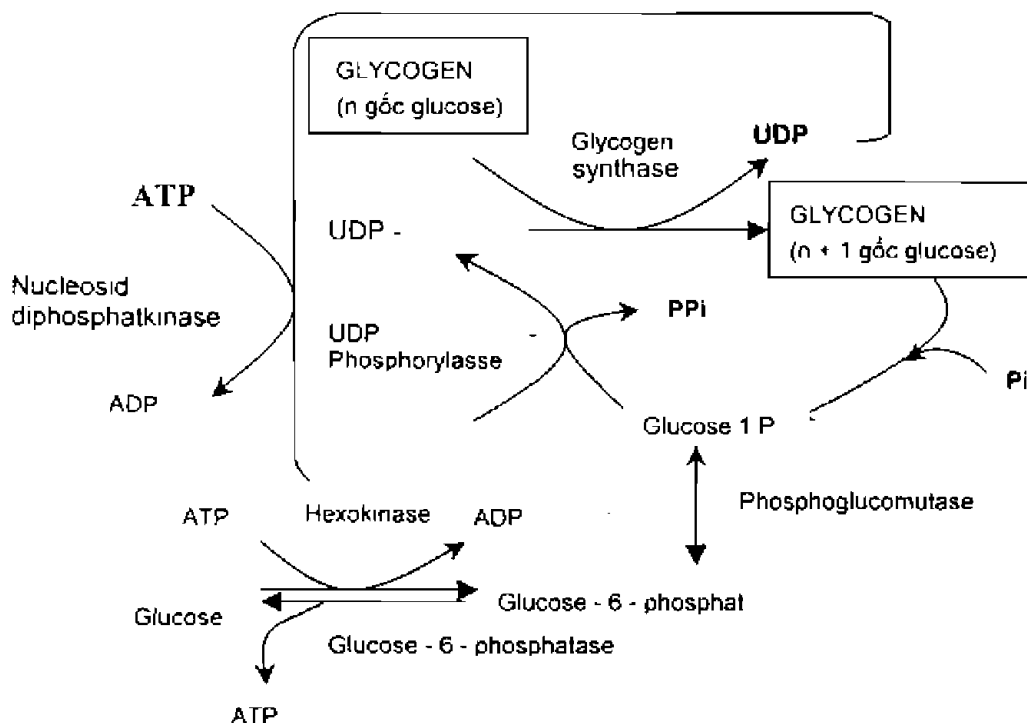
Sau quá trình thoái hoá như trên, khoảng 90% gốc glucose của glycogen chuyển thành G1P và 10% chuyển thành glucose tự do.

4.2. Tổng hợp glycogen

Sự tổng hợp glycogen xảy ra tại các mô nhưng chủ yếu ở gan và cơ. Sự tạo thành glycogen xảy ra trong bào tương. Nguyên liệu để tổng hợp glycogen là glucose. Glucose chuyển thành G6P rồi đồng phân hoá thành G1P. Sự tổng hợp phân tử glycogen gồm 3 bước:

- Tạo thành phân tử UDP-glucose (UDP-G) từ G1P và UTP dưới tác dụng xúc tác của *UDP-glucose pyrophosphorylase*. UDP-glucose là chất "năng lượng cao", cho phép gắn phân tử glucose vào phân tử glycogen có sẵn.

- Vận chuyển UDP-G đến nhóm C4-OH của một gốc glucose trên phân tử glycogen có sẵn tạo thành liên kết 1-4 glucosid và giải phóng phân tử UDP. Quá trình này được xúc tác bởi *Glycogen synthase*.

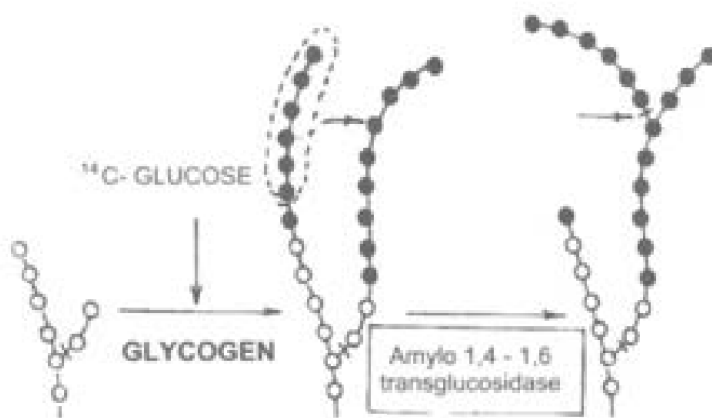


Hình 4.12. Sự tổng hợp glycogen mạch thẳng

Glycogen synthase không có khả năng tổng hợp phân tử glycogen từ đầu mà chỉ có khả năng xúc tác sự kéo dài mạch oligosaccharid của phân tử glycogen bằng cách tạo liên kết 1-4 glucosid.

Sự tổng hợp từ đầu một phân tử glycogen là sự gắn gốc glucose vào nhóm OH của Tyrosin 194 trên phân tử protein (gọi là Glycogenin) bởi enzym Tyrosin-glucosyltransferase, sau đó tự xúc tác kéo dài chuỗi oligosaccharid bằng cách gắn thêm 7 gốc glucose từ UDP-glucose để tạo thành đoạn mồi "primer" cho sự tổng hợp glycogen như trên. Protein glycogenin được tách ra khi hạt glycogen đạt kích thước tối thiểu.

Tạo mạch nhánh (tức là tạo ra liên kết 1-6 glucosid) dưới tác dụng của enzym *gắn nhánh* gọi là *amyló* (α -1,4 \rightarrow α -1,6) *transglucosidase*. Khi chuỗi thẳng gồm 11 gốc glucose, enzym này xúc tác sự chuyển một đoạn gồm 6 hoặc 7 gốc glucose ở đầu mạch đến -OH ở C6 của gốc glucose cuối của mạch này hoặc mạch khác để hình thành mạch nhánh mới. Mạch nhánh cũ và mới được tiếp tục kéo dài bằng sự tạo thành liên kết 1-4 glucosid.



Hình 4.13. Sự tổng hợp glycogen mạch nhánh

4.3. Điều hoà chuyển hoá glucid

Con đường thoái hoá glucose và con đường tân tạo glucose song song nhau và có nhiều phản ứng thuận nghịch. Tuy nhiên có những phản ứng không thuận nghịch giữa thoái hoá và tổng hợp đòi hỏi sự xúc tác bởi enzym khác nhau, chính những phản ứng này là những điểm điều hoà của hai con đường ngược nhau.

Ở cơ, sản phẩm cuối cùng của sự đường phân là sự sản sinh ATP và tốc độ đường phân tăng khi cơ co. Gan có vai trò giữ cho mức glucose máu hằng định bằng cách sản sinh glucose và đưa glucose vào máu khi cần thiết, ngược lại thu nhận và dự trữ glycogen khi được cung cấp dư thừa trong thức ăn. Con đường đường phân ở gan và cơ có 4 enzym đóng vai trò điều hoà: glycogen phosphorylase, hexokinase, phosphofruktokinase-1 và pyruvat kinase.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày quá trình thoái hoá từ glucose đến lactat: nơi xảy ra, các phản ứng và năng lượng được tạo thành.
2. Trình bày sự thoái hoá glucose trong điều kiện ái khí (có oxy) đến sản phẩm cuối cùng là CO_2 và H_2O : nơi xảy ra, các phản ứng và năng lượng tạo thành.
3. Trình bày khái quát chu trình pentose. Ý nghĩa của chu trình này.
4. Trình bày quá trình thoái hoá của các monosaccarid: galactose, fructose, mannose.
5. Trình bày quá trình tân tạo glucose.
6. Trình bày quá trình thoái hoá glycogen.
7. Trình bày quá trình tổng hợp glycogen ở cơ.
8. Trình bày sự khác nhau của quá trình tổng hợp glycogen ở gan và cơ.

Chương V

LIPID

PHẦN I: HOÁ HỌC LIPID

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được định nghĩa và đặc điểm các thành phần cấu tạo chính của lipid.
2. Trình bày được phân loại lipid theo cấu tạo hoá học và công thức cấu tạo của mỗi loại.

Cũng như glucid và protein, lipid là thành phần cơ bản của sinh vật.

Về cấu tạo hoá học, hầu hết các loại lipid đều có acid béo và alcol. Trong thành phần cấu tạo, lipid không có hoặc có rất ít các nhóm ưa nước như $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$ và có rất nhiều các nhóm kỵ nước; bởi vậy, lipid không hoặc rất ít tan trong nước nhưng tan nhiều trong dung môi có độ phân cực thấp như các dung môi hữu cơ (ether, benzen, chloroform...).

Trong ngôn ngữ thông thường, lipid được gọi là chất béo và bao gồm dầu, mỡ, sáp. Tại nhiệt độ thường, mỡ và sáp ở thể đặc và dầu ở thể lỏng. Lipid gồm nhiều loại và có thể sắp xếp theo nhiều cách, người ta thường phân loại lipid như sau: lipid thuần và lipid tạp.

1. THÀNH PHẦN CẤU TẠO CỦA LIPID

Lipid là những este hoặc amid của acid béo với alcol hoặc aminoalcol.

1.1. Acid béo

Acid béo là những acid carboxylic với chuỗi hydrocarbon chứa từ 4 đến 36 carbon. Một số acid béo có chuỗi hydrocarbon bão hoà (không chứa liên kết đôi) và không có nhánh; một số acid béo có chuỗi hydrocarbon không bão hoà (chứa một hay nhiều liên kết đôi), hoặc có nhánh, hoặc vòng, hoặc chứa nhóm chức hydroxyl.

Theo qui ước quốc tế, acid béo được gọi tên theo tên của chuỗi hydrocarbon có cùng số lượng nguyên tử carbon và thêm đuôi $-oic$, ví dụ: chuỗi hydrocarbon có 8 nguyên tử carbon có tên là octan thì acid béo tương ứng được gọi là acid octanoic (acid caprylic), chuỗi hydrocarbon có 18 nguyên tử carbon và một liên kết đôi có tên là octadecen thì acid béo tương ứng được gọi là acid octadecenoic (acid oleic). Nguyên tử carbon của nhóm carboxyl được dùng làm mốc và mang số 1, nguyên tử carbon số 2 được gọi là carbon α , nguyên tử carbon số 3 được gọi là carbon β ,... và nguyên tử carbon của nhóm methyl tận cùng được gọi là carbon ω . Ngoài ra, người ta còn dùng các

ký hiệu để chỉ số lượng và vị trí của liên kết đôi trong phân tử acid béo: acid oleic có 18 carbon, 1 liên kết đôi giữa carbon số 9 và số 10, có thể ký hiệu là 18:1; 9 hay 18:1 (Δ^9); acid linoleic có 18 carbon, 2 liên kết đôi giữa carbon số 9 - số 10 và giữa carbon số 12 - số 13, ký hiệu là 18:2; 9,12 hay 18:2 ($\Delta^{9,12}$); acid palmitic có 16 carbon và không có liên kết đôi, ký hiệu là 16:0.

1.1.1. Acid béo bão hoà

Bảng 5.1. Một số acid béo bão hoà thường gặp

Tên acid	Công thức	Tên hệ thống	Độ nóng chảy ($^{\circ}\text{C}$)	Có trong thiên nhiên
A. lauric	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	Acid n-dodecanoic	+ 44,2	Dầu dừa
A. myristic	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	Acid n-tetradecanoic	+53,9	
A. palmitic	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	Acid n-hexadecanoic	+ 63,1	Mỡ động vật và dầu thực vật
A. Stearic	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	Acid n-octadecanoic	+ 69,6	
A. Arachidic	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$	Acid n-eicosanoic	+ 76,5	Dầu lạc, sáp động vật và thực vật
A. Lignoceric	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{COOH}$	Acid tetracosanoic	+ 86,0	

1.1.2. Acid béo không bão hoà

Là những acid béo chuỗi thẳng (đôi khi có nhánh), thường ở dạng đồng phân cis, được chia thành nhiều loại tùy theo mức độ không bão hoà.

Bảng 5.2. Một số acid béo không bão hoà thường gặp

Tên acid	Khung carbon	Công thức cấu tạo	Điểm nóng chảy
A. palmitoleic	16: 1 (Δ^5)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	- 0,5
A. oleic	18: 1 (Δ^9)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	13,4
A. linoleic	18: 2 ($\Delta^{9,12}$)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	- 5
A. linolenic	18: 3 ($\Delta^{9,12,15}$)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	- 11
A. arachidonic	20: 4 ($\Delta^{5,8,11,14}$)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	- 49,5

- Acid béo có một liên kết đôi (monounsaturated fatty acid): công thức tổng quát là $\text{C}_n\text{H}_{2n-1}\text{COOH}$. Acid oleic là acid béo không bão hoà rất phổ biến; có trong tất cả dầu và mỡ động vật, thực vật: mỡ dự trữ của bò và lợn (40%), dầu olive (80%).

- Acid béo có nhiều liên kết đôi (polyunsaturated fatty acid):

+ Loại có hai liên kết đôi: công thức tổng quát là $\text{C}_n\text{H}_{2n-2}\text{COOH}$; ví dụ như acid linoleic có trong nhiều loại hạt có dầu như hạt ngũ cốc, hạt lạc, hạt bông và hạt đậu nành.

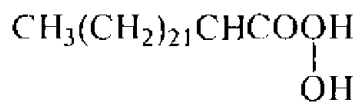
+ Loại có ba liên kết đôi: công thức tổng quát là $\text{C}_n\text{H}_{2n-3}\text{COOH}$; ví dụ như acid linolenic thường có mặt cùng với acid linoleic nhưng đặc biệt có trong dầu lanh.

+ Loại có bốn liên kết đôi: công thức tổng quát là $C_nH_{2n-7}COOH$; ví dụ như acid arachidonic, thấy chủ yếu trong dầu lạc.

Một số acid béo không bão hoà rất cần thiết cho cơ thể nhưng cơ thể không thể tự tổng hợp được, phải đưa từ ngoài vào, ví dụ: acid linoleic, acid linolenic,...

1.1.3. Acid béo mang chức alcol

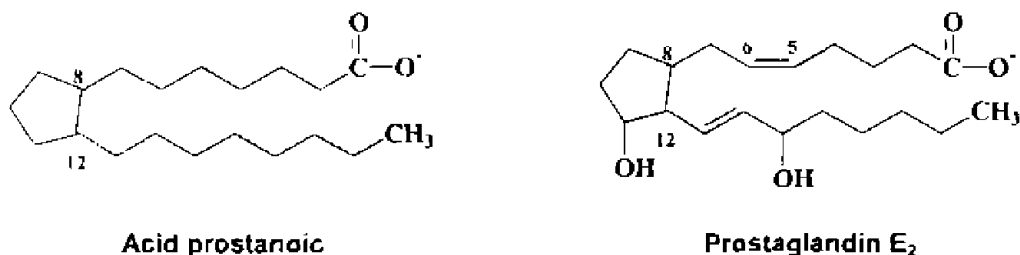
Acid cerebronic có trong lipid tụy của não



Hình 5.1. Acid cerebronic

1.1.4. Acid béo có vòng

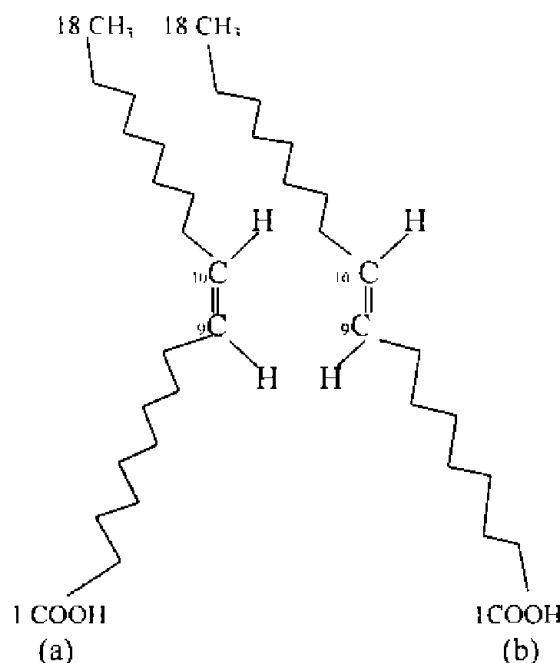
Acid prostanoic là acid có vòng 5 cạnh với 20 carbon và mang 2 chuỗi thẳng. Acid prostanoic có dẫn xuất là prostaglandin, một nhóm hợp chất có tầm quan trọng về mặt dược lý và hoá sinh. Trong cơ thể, prostaglandin được tổng hợp từ acid arachidonic, ví dụ: prostaglandin E_2 (PGE_2).



Hình 5.2. Acid béo có vòng

1.1.5. Đồng phân của acid béo không bão hoà

Các acid béo không bão hoà tồn tại dưới nhiều dạng đồng phân là do vị trí của các liên kết đôi trong chuỗi carbon của acid béo tạo ra. Đồng phân hình học của acid béo không bão hoà là do phương hướng của các gốc ở xung quanh trục của liên kết đôi quyết định. nếu những gốc đang được xem xét ở về cùng một phía của liên kết đôi thì acid béo được gọi là dạng "cis", nếu những gốc đó ở những hướng trái ngược nhau thì acid béo được gọi là dạng "trans". Những acid béo không bão hoà chuỗi dài thường gặp trong tự nhiên hầu như đều thuộc dạng cis và phân tử bị uốn cong ở vị trí liên kết đôi.



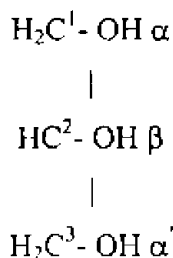
Hình 5.3. Đồng phân hình học của acid oleic và acid elaidic
(a): acid oleic (cis) (b): acid elaidic (trans)

1.2. Alcol của lipid

Alcol trong phân tử lipid gồm glycerol, alcol bậc cao, aminoalcol, sterol. Trong các chất béo còn gặp những alcol không no, một số alcol này là những chất màu quan trọng, ví dụ: phytol là một cấu tử của chlorophyl và lycophyl.

1.2.1. Glycerol

Là một trialcol (có 3 nhóm chức alcol), tham gia trong thành phần của glycerid và phosphatid. Vị trí các nguyên tử carbon trong phân tử glycerol được ghi bằng chữ số 1, 2, 3 hoặc ký hiệu α , β , α' .



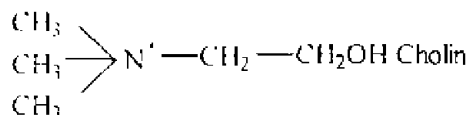
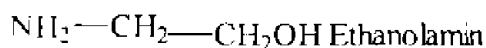
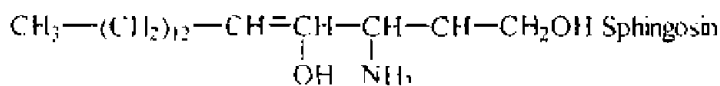
Hình 5.4. Cách đánh số carbon trong phân tử glycerol

1.2.2. Alcol bậc cao

Tham gia trong thành phần các chất sáp, ví dụ: alcol cetylic $\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{OH}$, alcol n-hexacosanol $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{24}\text{CH}_2\text{OH}$, alcol n-octacosanol $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{26}\text{CH}_2\text{OH}$,...

1.2.3. Aminoalcol

Tham gia trong thành phần của cerebrosid và một số phosphatid. Các aminoalcol thường gặp là sphingosin, cholin (ethanolamin trimethylamin), ethanolamin (cholamin), serin, cerebrin (có trong nấm men, hạt ngô).

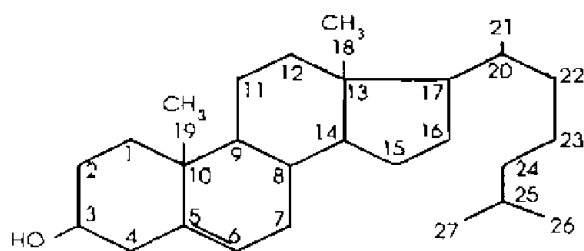


Hình 5.5. Một số aminoalcol trong lipid

1.2.4. Sterol

Chất tiêu biểu cho các sterol ở mô động vật là cholesterol.

Cholesterol có nhóm chức alcol ở C₃, liên kết đôi ở C₅ - C₆, mạch nhánh là nhóm methyl ở C₁₀ và C₁₃, mạch nhánh gồm 8 carbon ở C₁₇. Cholesterol có trong hầu hết tế bào của cơ thể; đặc biệt trong mô thần kinh, mật và sỏi mật, thể vàng của buồng trứng. Cholesterol là thành phần của chất béo động vật nhưng không có trong chất béo thực vật.



Hình 5.6. Cholesterol

2. LIPID THUẦN

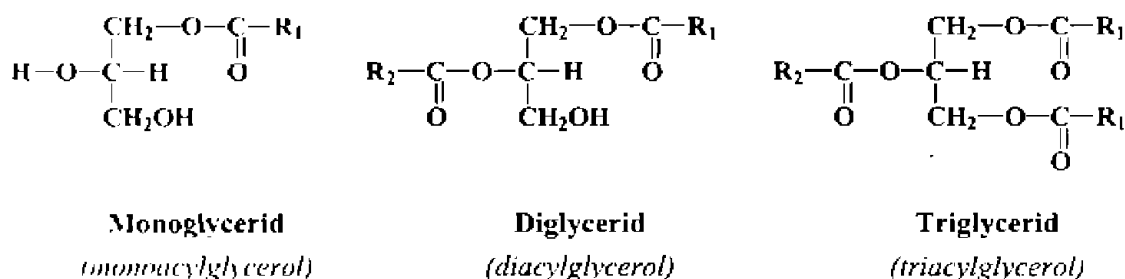
Lipid thuần là những este của acid béo với các alcol khác nhau, bao gồm glycerid, cerid và sterid.

2.1. Glycerid (acylglycerol)

Glycerid có trong hầu hết tổ chức của sinh vật, nhưng có nhiều nhất ở mô mỡ (90%). Glycerid có nguồn gốc động vật và thực vật khác nhau thường khác nhau về thành phần acid béo.

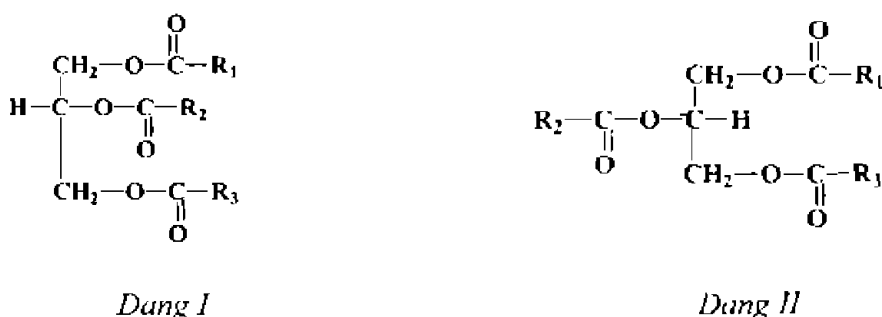
Glycerid là este của glycerol và acid béo, là chất béo trung tính. Tùy theo một, hai hay ba nhóm chức alcol của glycerol được este hoá bởi acid béo mà tạo nên mono-, di-

hay tri-glycerid (monoacylglycerol, diacylglycerol, triacylglycerol). Các acid béo trong phân tử glycerid có thể giống nhau hoặc khác nhau (glycerid thuần nhất hoặc glycerid hỗn hợp). Các triglycerid có chứa cùng một loại acid béo trong phân tử chiếm tỷ lệ rất nhỏ. Tùy theo thành phần của acid béo mà glycerid có tên gọi khác nhau, ví dụ: tristearin là triglycerid có 3 gốc acid béo là acid stearic, 1,2-distearopalmitin là triglycerid có 2 gốc acid stearic ở C₁ và C₂ và 1 gốc acid palmitic.



Hình 5.7. Cấu tạo hoá học của glycerid

Trong tự nhiên, diglycerid và monoglycerid chiếm tỷ lệ rất nhỏ. Triglycerid chứa gốc acid béo ở C₁ và C₃ không giống nhau có thể có 2 dạng đồng phân I và II, phần lớn triglycerid thiên nhiên ở dạng đồng phân II.



Hình 5.8. Hai dạng đồng phân của triglycerid

2.2. Cerid

Cerid là este của acid béo chuỗi dài với alcol có trọng lượng phân tử cao (30-40 carbon). Cerid còn gọi là sáp, có trong động vật (sáp ong, mỡ cá nhả tạng,...) và thực vật (lớp màng bao phủ lá, thân và quả). Vỏ của một số vi khuẩn cũng chứa sáp (vi khuẩn Koch). Chức phận sinh học của cerid khác nhau tùy loài nhưng nói chung cerid giữ vai trò bảo vệ các tổ chức của động vật và thực vật. Có lớp sáp nên vi khuẩn không bị tác dụng bởi acid và alcol. Động vật cao cấp và người không chuyển hoá được cerid.

2.3. Sterid

Sterid là este của acid béo với alcol vòng sterol (tiêu biểu là cholesterol). Một số sterid là olcatcholesterol, palmitatcholesterol, stearatcholesterol.

3. LIPID TẠP

Lipid tạp bao gồm acid béo, alcol và những nhóm hoá học khác. Lipid tạp chia thành hai nhóm tùy thuộc vào thành phần alcol của chúng: glycerophospholipid có alcol là glycerol và sphingolipid có alcol là sphingosin.

Glycerophospholipid là dẫn xuất của acid phosphatidic, bao gồm acid phosphatidic, phosphatidylglycerol, phosphatidylcholin (lecithin), phosphatidylethanolamin (cephalin), phosphatidylinositol, phosphatidylserin, plasmalogen.

Acid phosphatidic

Acid phosphatidic là chất trung gian trong quá trình tổng hợp triglycerid và glycerophospholipid nhưng có rất ít trong các mô, thành phần gồm: glycerol, 2 gốc acid béo và 1 gốc acid phosphoric. Chúng là những diacylglycerid trong đó chức alcol ở vị trí C_2 của glycerol được este hoá bởi acid phosphoric. Acid béo gắn ở C_1 thường là acid béo bão hoà và gắn ở C_2 thường là acid béo không bão hoà.

Phosphatidylcholin (Lecithin)

Lecithin là dẫn xuất của acid phosphatidic mà -X là cholin (Bảng 2.3). Lecithin được chiết xuất từ lòng đỏ trứng (1843). Chất này có phổ biến trong các tế bào của cơ thể động vật, đặc biệt trong tế bào gan, não, lòng đỏ trứng.

Phosphatidylethanolamin (Cephalin)

Cephalin khác lecithin ở vị trí -X là ethanolamin. Cũng như lecithin, cephalin có dạng α và dạng β tùy theo phức hợp acid phosphoric ethanolamin được gắn vào carbon α hay carbon β của glycerol. Cephalin được chiết xuất đầu tiên từ não.

Phosphatidylserin

Thành phần cấu tạo của phosphatidylserin có acid amin là serin, acid béo thường là acid stearic và acid oleic. Phosphatidylserin chiếm 5% glycerophospholipid của não. Trong tự nhiên, người ta còn tìm thấy những phospholipid chứa acid amin là threonin.

Phosphatidylinositol

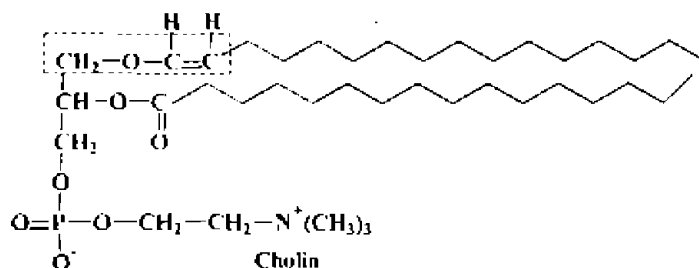
Phosphatidylinositol có trong tổ chức động vật (não) và thực vật (đậu tương, lạc, mầm lúa mì,...). Phân tử phosphatidyl có 6 gốc -OH (Bảng 3) do đó nó mang tính ưa nước.

Diphosphatidylglycerol (Cardiolipin)

Chất này là phospholipid có trong ty thể (mitochondria), đặc trưng của màng trong ty thể.

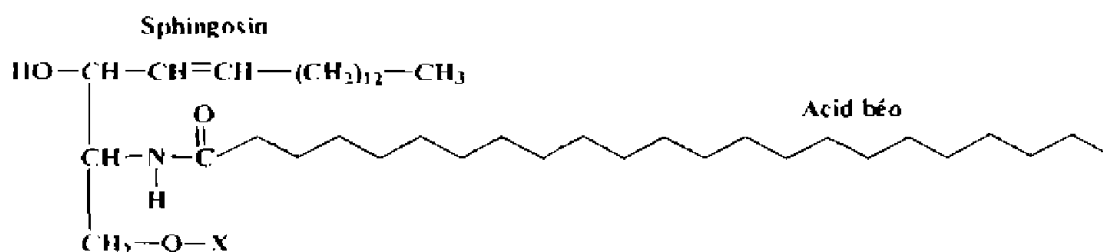
Plasmalogen

Plasmalogen chiếm khoảng 10% phospholipid của não và cơ. Trong phân tử plasmalogen, vị trí C_1 (α) không phải là liên kết este mà là liên kết ete giữa nhóm -OH của glycerol với một gốc rượu không bão hoà.



Hình 5.10. Plasmalogen

3.2. Sphingolipid



Hình 5.11. Cấu tạo chung của sphingolipid

Bảng 5.4. Các loại sphingolipid

Tên của X	Cấu tạo của X	Tên của sphingolipid
—	— H	Ceramid
Phosphocholin	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{O} \end{array} $	Sphingomyelin
Glucose		Glucosylcerebrosid
Di-, -ti hoặc tetrasaccharid		Lactosylceramid
Oligosaccharid		Gangliosid

Glycolipid Trung tính

Các sphingolipid là thành phần cấu tạo quan trọng của màng tế bào động vật và thực vật, đặc biệt ở mô não và mô thần kinh. Sphingolipid chứa alcol là sphingosin. Sphingosin được nối với acid béo bởi nhóm amin, tạo thành ceramid. Acid béo có thể là acid lignoceric, acid cerebronic. Ceramid là đơn vị cơ bản của sphingolipid và có trong các mô động vật. Những sphingolipid có chứa acid phosphoric trong thành phần cấu tạo (ví dụ: sphingomyelin) được xếp cùng với các lipid tạp có chứa acid phosphoric khác và gọi chung là phospholipid. Những sphingolipid có chứa ose trong phân tử (ví dụ: cerebrosid, sulfatid, gangliosid) được xếp thành loại khác, gọi là glycolipid. Các ose phổ biến trong glycolipid là galactose, glucose, galactosamin.

3.2.1. Sphingomyelin

Sphingomyelin được xếp vào loại phospholipid; được chiết xuất từ phổi, lách, não và tất cả tế bào thần kinh. Sphingomyelin là ceramid mà chức alcol bậc nhất (ở vị trí C₁) liên kết với phosphocholin.

3.2.2. Cerebrosid

Phân tử cerebrosid gồm: alcol là sphingosin, acid béo cao phân tử và galactose, nhưng không có acid phosphoric. Acid béo trong cerebrosid gồm 24 carbon như acid lignoceric, acid cerebronic, acid nervonic, acid hydroxynervonic. Tùy theo thành phần acid béo trong phân tử mà cerebrosid có tên khác nhau, ví dụ: kerasin là cerebrosid chứa acid lignoceric, cerebrin là cerebrosid chứa acid cerebronic,...

Cerebrosid có chủ yếu ở não và mô thần kinh.

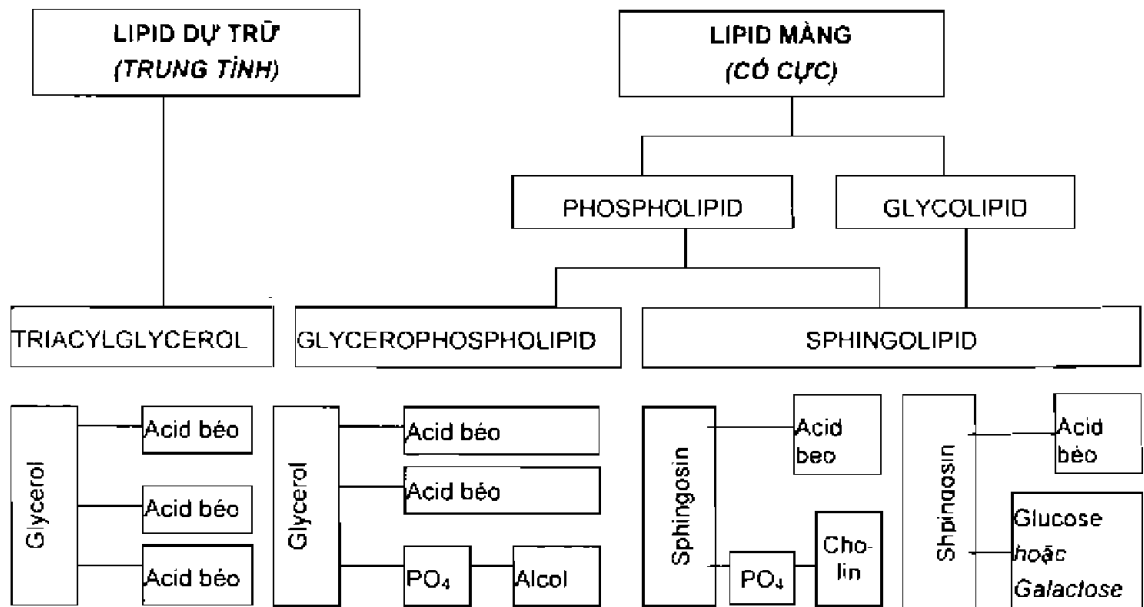
3.2.3. Sulfatid

Sulfatid là dẫn xuất có sulfat của cerebrosid, nhóm sulfat thường gắn vào vị trí C₃ của galactose.

3.2.4. Gangliosid

Gangliosid là glycosylceramid; trong phân tử có sphingosin, acid béo có 22 carbon hoặc 24 carbon, acid neuraminic và các dẫn xuất của nó như acid N-acetylneuraminic (acid sialic), 3 ose (ose phổ biến trong gangliosid là galactose, glucose, galactosamin).

Gangliosid chiếm khoảng 6% lipid màng của tế bào chất xám trong não người và có số lượng ít hơn trong lách, hồng cầu. Gangliosid có ở vùng đầu dây thần kinh, tham gia vào quá trình dẫn truyền xung động thần kinh.



Hình 5.12. Sơ đồ tổng quát về sự phân loại các lipid dự trữ và lipid màng

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Hãy nêu những đặc điểm chính của acid béo - một thành phần cấu tạo chủ yếu của lipid (định nghĩa, công thức cấu tạo tổng quát, phân loại và đặc điểm chính của từng loại).
2. Hãy nêu những đặc điểm chính của các alcol cấu tạo lipid.
3. Định nghĩa về lipid và những đặc điểm chính về các thành phần cấu tạo của lipid.
4. Phân loại lipid theo cấu tạo hoá học, cho ví dụ từng loại.
5. Thế nào là lipid thuần? Trình bày cấu tạo hoá học của glycerid, cerid và sterid.
6. Thế nào là lipid tạp? Phân loại lipid tạp và cho ví dụ của từng loại.

PHẦN II: CHUYỂN HOÁ LIPID VÀ LIPOPROTEIN

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được quá trình thoái hoá của acid béo bão hoà có số carbon chẵn.
2. Trình bày được sự tạo thành các thể ceton và sự oxy hoá chúng trong tế bào.
3. Trình bày được quá trình tổng hợp acid béo bão hoà trong tế bào (ở bào tương và ở ty thể).
4. Trình bày được sự chuyển hoá của triglycerid và lecithin.
5. Trình bày được các dạng lipoprotein trong máu và đặc điểm, vai trò sinh học chủ yếu của từng loại.

Lipid trong cơ thể có 2 dạng:

- Lipid dự trữ: chủ yếu là triglycerid, hàm lượng thay đổi.
- Lipid màng: chủ yếu là phospholipid và cholesterol, thành phần không đổi và chiếm khoảng 10% trọng lượng khô.

Lipid có 2 chức năng chính: sản sinh năng lượng và tham gia cấu trúc của tế bào và mô. Ngoài ra, lipid tập còn liên quan đến đặc tính của màng tế bào và các hormon steroid, prostaglandin – chất giữ vai trò sinh lý đặc biệt trong kiểm soát sự chuyển hoá các chất.

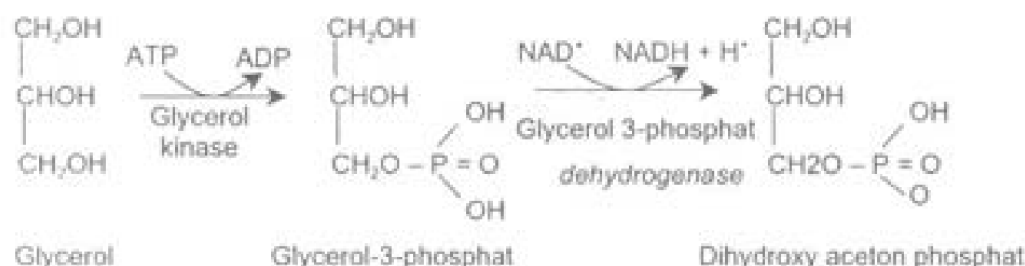
Nhu cầu lipid của cơ thể: 60-100g/ngày với người trưởng thành, 30-80g/ngày với trẻ em và chủ yếu dưới dạng triglycerid.

1. THOÁI HÓA CỦA LIPID Ở TẾ BÀO

Thủy phân triglycerid (triacylglycerol) nhờ xúc tác của lipase.

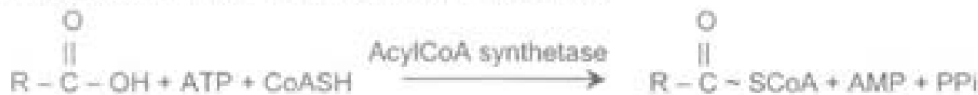
1.1. Thoái hoá của glycerol

Quá trình xảy ra ở gan và một số mô. Mô mỡ không có glycerolkinase.

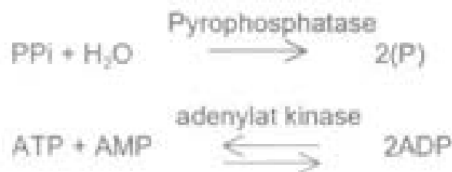


1.2. Thoái hoá của acid béo bão hoà có số carbon chẵn

1.2.1. Hoạt hoá và vận chuyển acid béo vào ty thể

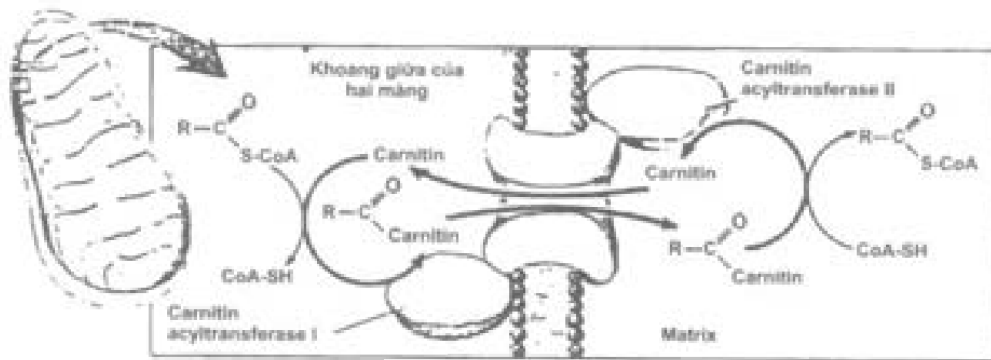


Enzym acylCoA synthetase gồm các isoenzym khác nhau đặc hiệu cho các acid béo chuỗi ngắn, trung bình và dài; chúng có mặt ở màng ngoài ty thể.



Như vậy, sự hoạt hoá acid béo cần 2ATP.

Các acid béo mạch dài dưới dạng acylCoA được hình thành ở màng ngoài ty thể không qua được màng trong ty thể để vào chất khuôn (matrix) – nơi chúng bị oxy hoá. Chúng được vận chuyển theo cơ chế đặc hiệu nhờ carnitin, phản ứng este hoá carnitin và acid béo được xúc tác nhờ carnitin acyltransferase I có ở mặt ngoài của màng trong ty thể. Este acyl-carnitin đi qua màng trong ty thể vào matrix bởi sự khuếch tán dễ dàng thông qua hệ thống vận chuyển acyl-carnitin/carnitin (hình 5.13).



Hình 5.13. Vận chuyển acid béo vào ty thể theo hệ thống vận chuyển acylcarnitin/carnitin

Trong ty thể, gốc acyl được chuyển từ carnitin đến coenzym A có ở trong ty thể dưới tác dụng của carnitin acyltransferase II khu trú ở mặt trong của màng trong ty thể. Carnitin được giải phóng sẽ trở lại khoảng giữa của 2 màng ty thể theo hệ thống vận chuyển acylcarnitin/carnitin.

Cần chú ý rằng trong ty thể có một loại acylCoA syntetase xúc tác phản ứng hoạt hoá những acid béo ở trong ty thể, enzym này không sử dụng ATP mà đòi hỏi GTP.

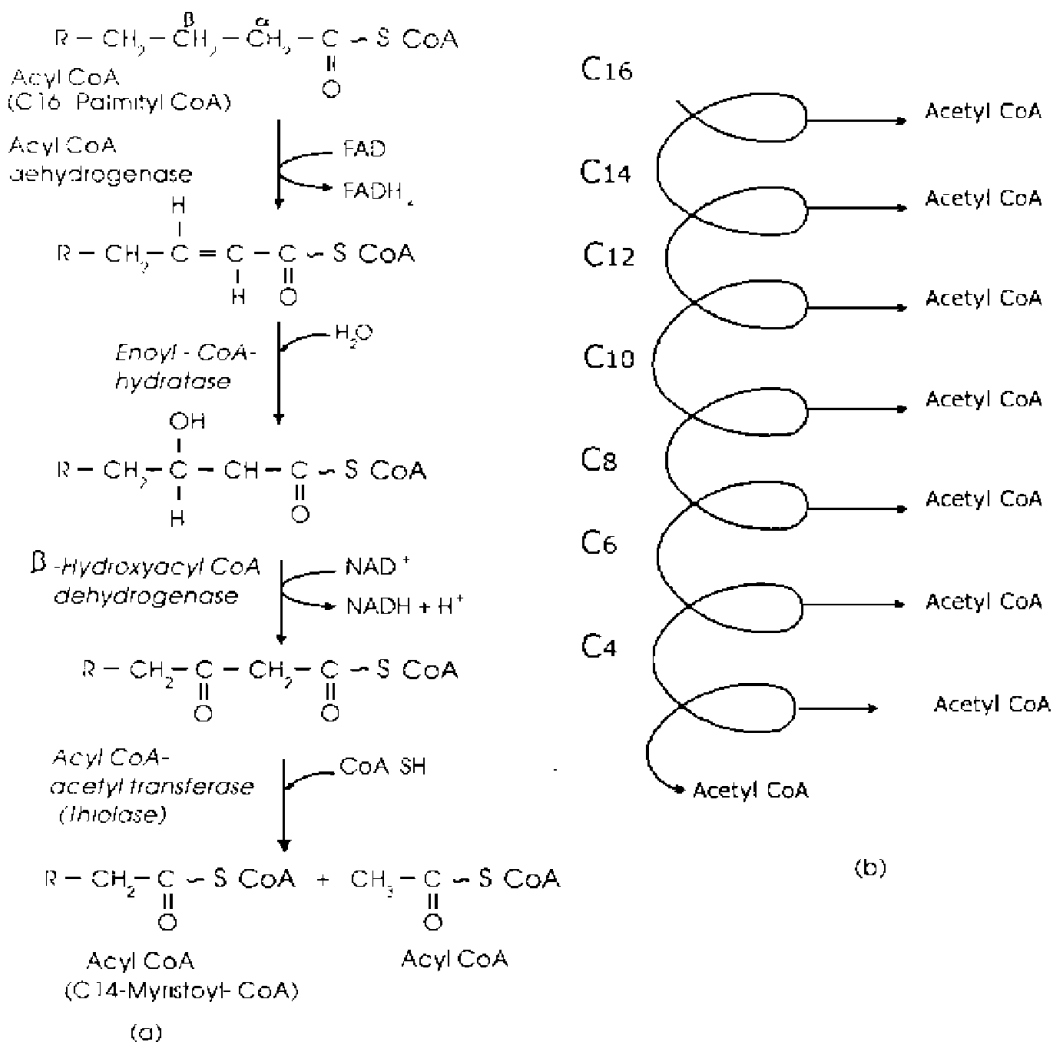
1.2.2. Quá trình β -oxy hoá acid béo

Quá trình xảy ra trong matrix của ty thể, gồm 4 giai đoạn nhằm cắt dần acid béo thành những mẫu 2C dưới dạng acetylCoA từ nhóm carboxyl tận của gốc acyl.

– Phản ứng khử hydro lần thứ nhất: sự khử hydro sản sinh một liên kết đôi giữa C_α và C_β (C₂ và C₃) tạo thành trans-Δ²-enoylCoA. Có 4 loại acylCoA dehydrogenase, mỗi enzym đặc hiệu với một loại acid béo có độ dài chuỗi hydrocarbon nhất định, các enzym này đều có chất cộng tác là FAD. FAD nhận điện tử và điện tử này đi vào chuỗi hô hấp tế bào, đến O₂, tổng hợp nên 2 phân tử ATP ứng với sự vận chuyển 1 cặp điện tử.

– Phản ứng kết hợp nước: sự kết hợp 1 phân tử nước vào liên kết đôi Δ²-trans dưới tác dụng của enoylCoA hydratase có tính đặc hiệu không gian và tạo nên L-3-hydroxyacylCoA.

– Phản ứng khử hydro lần thứ hai: dưới tác dụng của β-hydroxyacylCoA dehydrogenase có chất cộng tác là NAD⁺ tạo ra 3-cetoacylCoA. Enzym này ít đặc hiệu với chiều dài chuỗi hydrocarbon của acid béo nhưng đặc hiệu tuyệt đối với dạng đồng phân không gian L. NADH hình thành sẽ nhường điện tử cho NADH-dehydrogenase và 3 phân tử ATP được tạo ra ứng với một cặp điện tử được chuyển từ NADH đến O₂ trong chuỗi hô hấp tế bào.



Hình 5.14. Quá trình β-oxy hoá acid béo

- Phản ứng phân cắt, tạo acetylCoA: có sự tham gia của acylCoA acetyltransferase (thiolase hay β -cetothiolase) và 1 phân tử coenzymA, cắt ra 1 phân tử acetylCoA. Gốc acyl của acid béo bị ngắn đi hai carbon. Phân tử acylCoA mới này lại tiếp tục trải qua 4 phản ứng như trên của quá trình β -oxy hoá cho đến khi gốc acylCoA chỉ còn 1 phân tử acetylCoA. Như vậy, 1 phân tử acid palmitic có 16C được hoạt hoá thành palmitylCoA và trải qua 7 vòng oxy hoá để giải phóng 8 phân tử acetylCoA (hình 5.14).

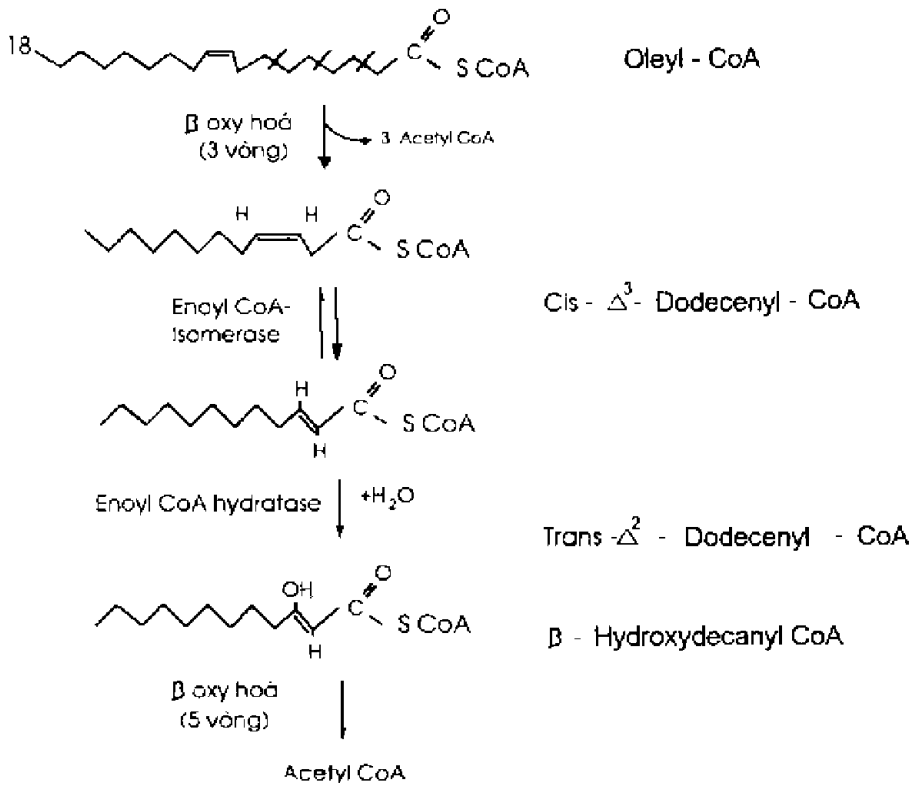
1.2.3. Bilan năng lượng của quá trình β -oxy hoá acid béo

Một phân tử acid béo có số carbon chẵn $2n$ bị oxy hoá hoàn toàn sẽ cho n phân tử acetylCoA, ứng với $12n$ ATP (1 phân tử acetylCoA bị oxy hoá trong chu trình acid citric tạo thành 12 ATP); $(n-1)$ phân tử $FADH_2$ và $(n-1)$ phân tử NADH hoặc 5 $(n-1)$ ATP. Quá trình hoạt hoá acid béo cần 2 ATP. Như vậy, số lượng ATP thu được là:

$$[5(n-1) + 12n] - 2 = 17n - 7$$

1.3. Thoái hoá acid béo không bão hoà

Các acid béo không bão hoà (ví dụ: acid oleic) được oxy hoá gần giống như con đường oxy hoá acid béo bão hoà, nhưng có 2 vấn đề cần chú ý. Một là, liên kết đôi trong phân tử acid béo không bão hoà trong tự nhiên thuộc dạng cis, còn liên kết đôi của chất chuyển hoá trung gian trong quá trình oxy hoá acid béo bão hoà thuộc dạng trans. Hai là, các liên kết đôi của hầu hết phân tử acid béo không bão hoà thường ở những vị trí mà sau khi phân cắt dần những mẫu 2C kể từ đầu có nhóm carboxyl là liên kết đôi Δ^1 , không phải là liên kết đôi Δ^2 giống như trong phân tử các chất chuyển hóa trung gian của acid béo bão hoà. Bởi vậy, quá trình thoái hoá của acid béo không bão hoà cần những enzym phụ nhằm giải quyết những điều trên. Điều này được thể hiện trong sự thoái hoá của acid oleic (Hình 5.15). OleylCoA trải qua 3 vòng oxy hoá sản sinh 3 phân tử acetylCoA và 1 phân tử cis- Δ^3 -dodecenylCoA, chất này không thể được chuyển hoá bởi enzym enoylCoA hydratase (enzym này chỉ tác dụng trên những liên kết đôi dạng cis). Tuy nhiên, dưới tác dụng của enoylCoA isomerase, cis- Δ^3 -enoylCoA được đồng phân hoá thành trans- Δ^2 -enoylCoA rồi chịu tác dụng của enoylCoA hydratase tạo thành L- β -hydroxyacylCoA (trans- Δ^2 -dodecenylCoA). Sản phẩm này là cơ chất của quá trình oxy hoá acid béo, bởi vậy sự oxy hoá acid oleic được tiếp tục và khi kết thúc sẽ tạo ra 9 mẫu 2C.



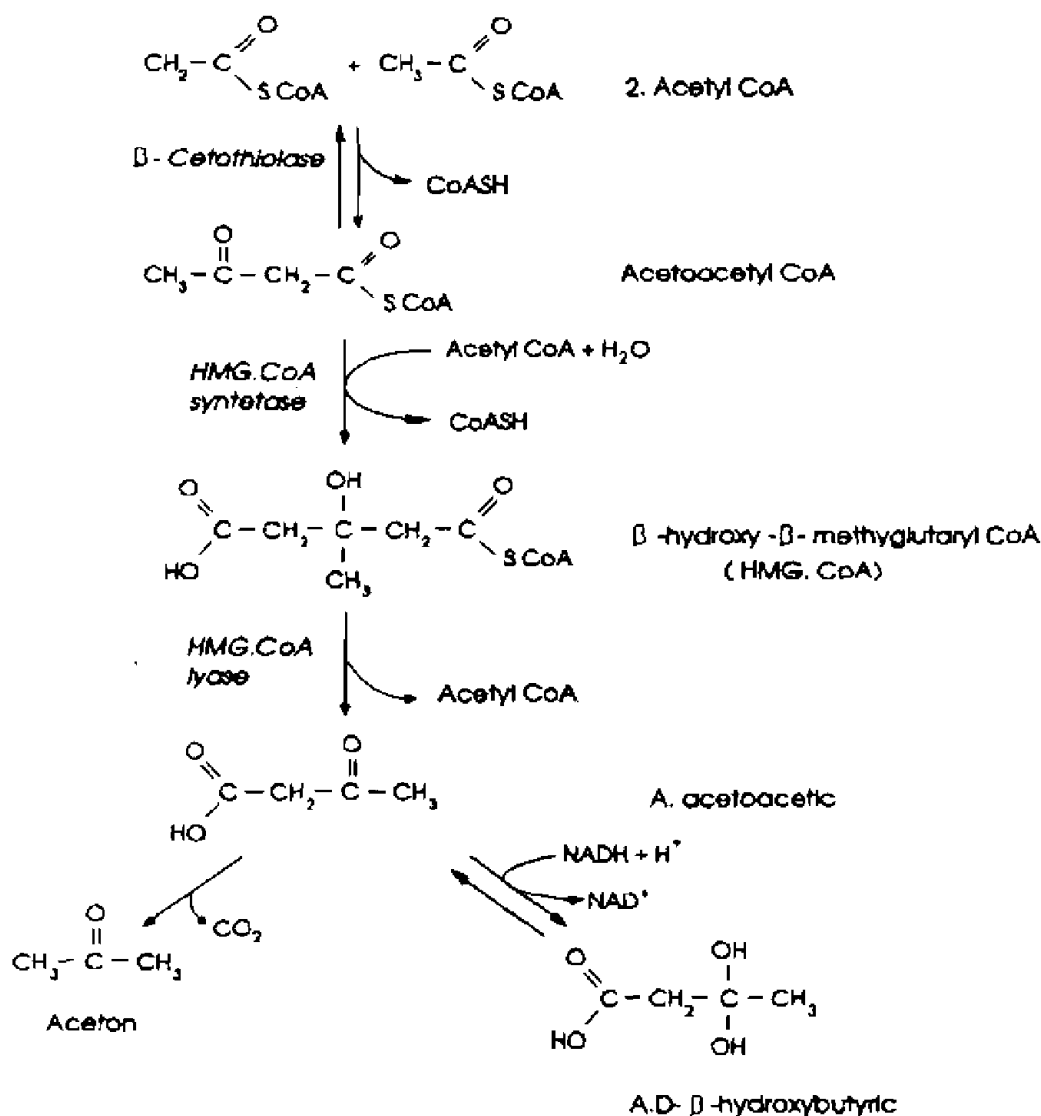
Hình 5.15. Quá trình oxy hoá acid béo không bão hoà có một liên kết đôi (acid oleic)

1.4. Các thể ceton và sự oxy hoá chúng

Ở cơ thể người và động vật có vú, acetylCoA được hình thành ở gan trong quá trình oxy hoá acid béo có thể đi vào chu trình acid citric hoặc có thể tạo ra các thể ceton gồm acetoacetat, D- β -hydroxybutyrat và aceton để cung cấp cho các mô ngoại vi (Hình 5.16).

Ở người khoẻ mạnh, aceton được hình thành với số lượng rất ít. Acetoacetat và D- β -hydroxybutyrat sẽ khuếch tán ra ngoài tế bào gan, rồi theo máu tuần hoàn đến các mô ngoại vi như cơ xương, cơ tim, vỏ thượng thận,... Bình thường "chất đốt" để cung cấp cho não chủ yếu là glucose. Khi bị đói kéo dài hoặc sự cung cấp glucose bị hạn chế thì não có thể dùng D- β -hydroxybutyrat được tạo thành trong gan từ acid béo làm "chất đốt" chính để cung cấp năng lượng (75% năng lượng cần cho não có nguồn gốc từ các thể ceton).

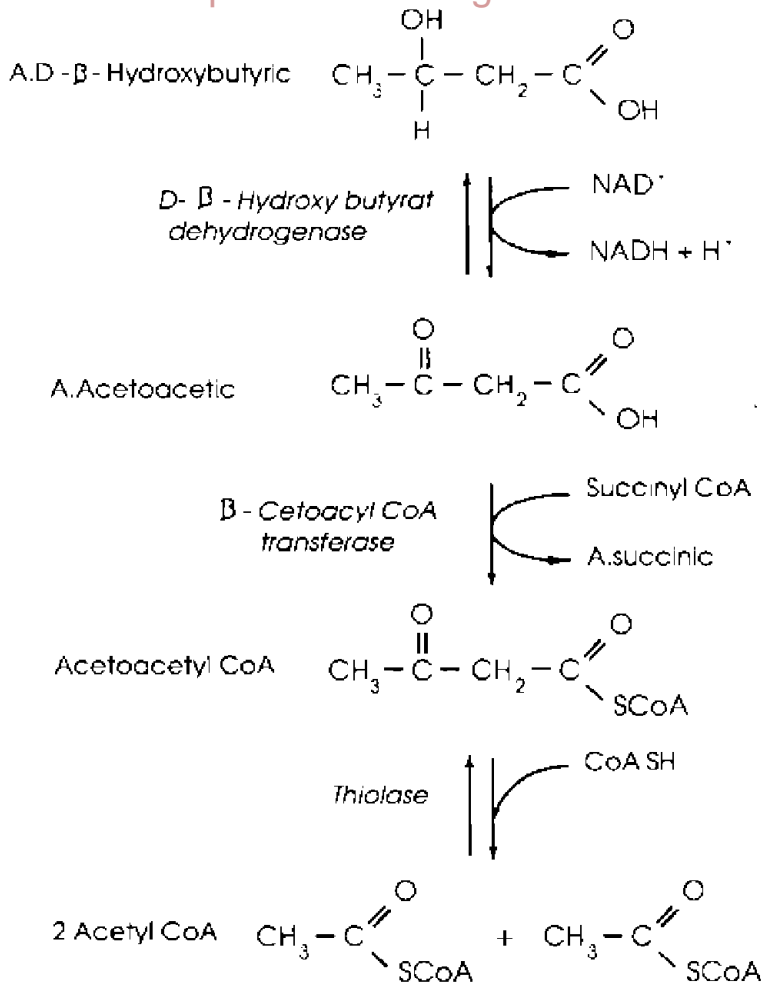
Tại các mô ngoại vi, D- β -hydroxybutyrat được oxy hoá thành acetoacetat, sau đó chất này được hoạt hoá thành acetoacetylCoA và rồi phân tách tạo nên 2 phân tử acetylCoA (Hình 5.17). AcetylCoA sẽ đi vào chu trình acid citric.



Hình 5.16. Sự tạo thành các thể ceton từ acetylCoA

Sự hình thành và vận chuyển các thể ceton từ gan đến các mô ngoại vi tạo điều kiện cho quá trình oxy hoá tiếp tục của acid béo và acetylCoA trong tế bào gan. Bình thường, nồng độ các thể ceton trong máu rất thấp. Khi đói glucid hoặc khi bị bệnh đái tháo đường, sự thoái hoá glucid bị giảm và cơ thể cần phải oxy hoá lipid dự trữ để bù đắp cho nhu cầu của cơ thể, gây nên nồng độ bệnh lý của thể ceton: nồng độ thể ceton tăng rất cao trong máu và nước tiểu, đôi khi có mùi acetone trong hơi thở. Sự tạo thành các thể ceton bệnh lý là hậu quả của sự mất cân đối giữa chuyển hoá glucid và chuyển hoá lipid, dẫn đến:

- Thiếu NADPH - coenzym được tạo nên từ con đường hexose monophosphat và cần thiết cho quá trình tổng hợp acid béo.



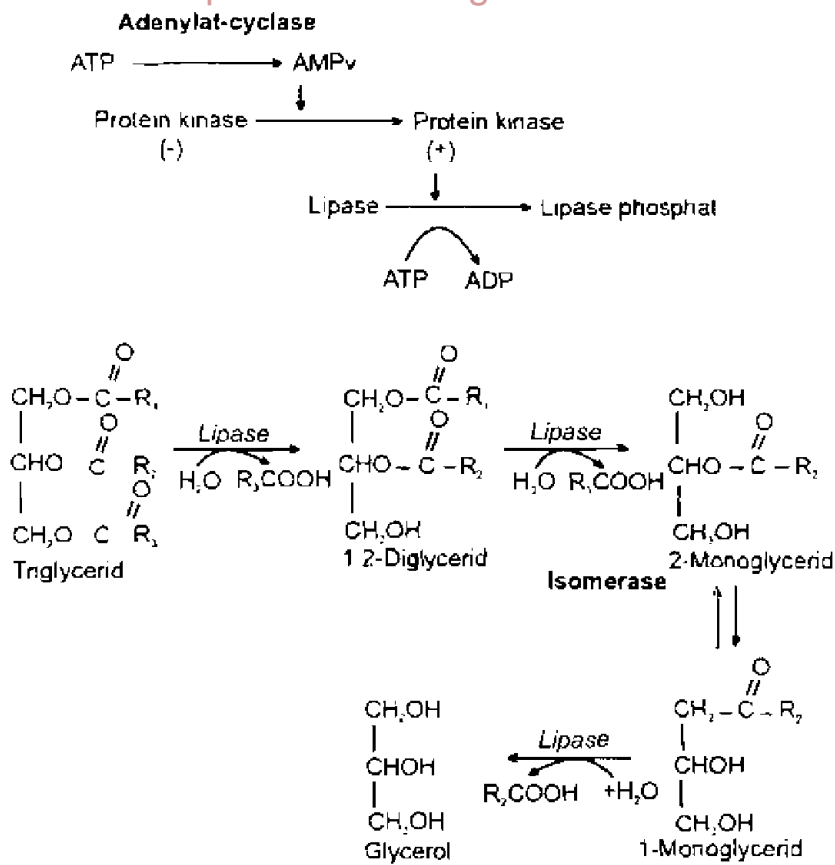
Hình 5.17. Sự tạo thành acetylCoA từ D-β-hydroxybutyrat ở các mô ngoại vi

– Thiếu succinylCoA – sản phẩm chuyển hoá trung gian của chu trình acid citric và là chất cung cấp CoA để hoạt hoá acid acetoacetic.

Tóm lại, sự ứ đọng các thể ceton trong cơ thể là do tốc độ tạo thành các chất này ở gan vượt quá khả năng sử dụng chúng tại các mô ngoại vi.

1.5. Thoái hoá triglycerid (triacylglycerol)

Dưới tác dụng của lipase, triglycerid bị thủy phân thành glycerol và acid béo và xảy ra theo từng giai đoạn: trước hết, liên kết este ở C₁ và C₃ bị thủy phân khá nhanh, phần còn lại là 2-monoglycerid bị thủy phân chậm (Hình 5.18). Enzym lipase khu trú ở microsom của tế bào mỡ và nhạy cảm với hormon; enzym hoạt động dưới dạng phosphoryl hoá, cần proteinkinase và ATP.

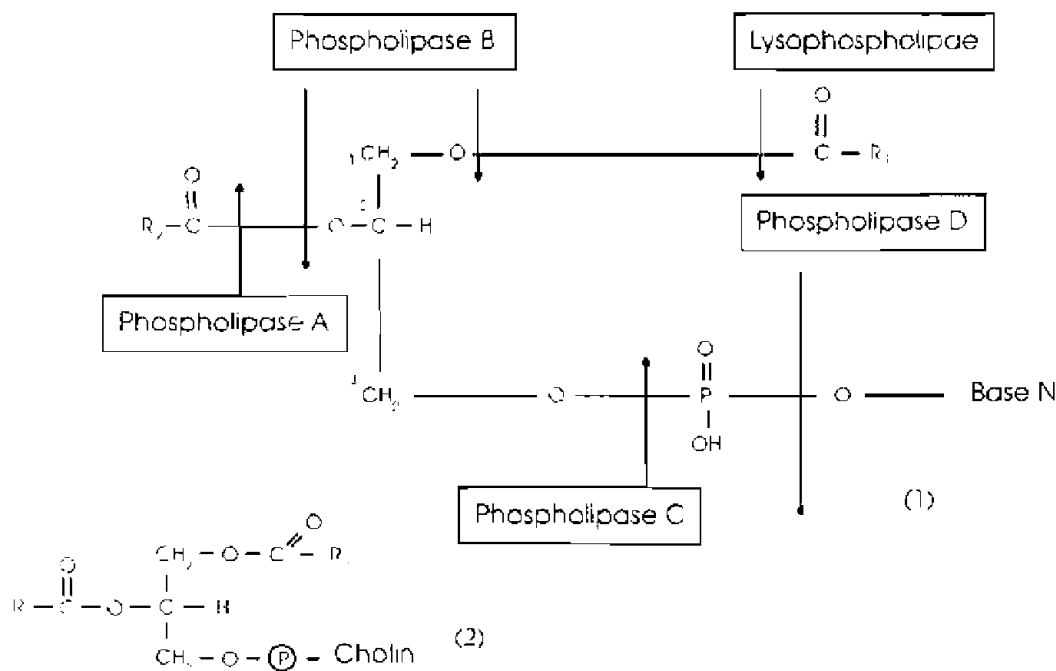


Hình 5.18. Tác dụng của lipase

Enzym glycerolkinase xúc tác sự hoạt hoá glycerol, tạo glycerol 3-phosphat. Enzym này có nhiều trong gan, thận, niêm mạc ruột và tuyến vú đang tạo sữa. Glycerol 3-phosphat được oxy hoá thành dihydroxyaceton phosphat (DAP), rồi được đồng phân hoá thành glyceraldehyd 3-phosphat (GAP) nhờ isomerase xúc tác. Glyceraldehyd 3-phosphat được oxy hoá qua nhiều bước thành acid pyruvic, rồi tạo ra acetylCoA để oxy hoá trong chu trình acid citric (hình 5.19).

Acid béo tự do vào máu, gắn với albumin huyết tương tạo thành một dạng lipoprotein, rồi được dòng máu đưa đến các mô để thực hiện quá trình oxy hoá và tạo năng lượng (hình 5.19).

- Phospholipase B: xúc tác sự thủy phân 2 liên kết este ở $C_1(C_{\alpha})$ và $C_2(C_{\beta})$ của phospholipid, giải phóng 2 phân tử acid béo và phần còn lại là glycerophosphat-base nơơ.
- Lysophospholipase: xúc tác sự thủy phân đặc hiệu liên kết este ở C_1 của lysophospholipid (lysophosphatidyl cholin hoặc lysophosphatidyl ethanolamin).
- Phosphodiesterase: đặc hiệu với liên kết phosphodiester, cắt một liên kết este của diesterphosphat. Phospholipase C xúc tác sự thủy phân liên kết este giữa glycerol và acid phosphoric tạo base nơơ được phosphoryl hoá và diglycerid. Phospholipase D gặp ở các loài cây, xúc tác sự thủy phân liên kết este giữa acid phosphoric và base nơơ để tạo ra acid phosphatidic và base nơơ.
- Phosphomonoesterase (phosphatase): xúc tác sự thủy phân tiếp sản phẩm thủy phân của phosphodiesterase, ví dụ: thủy phân phosphocholin để giải phóng cholin và acid phosphoric.



Hình 5.20. Sơ đồ mô tả tác dụng của các enzym phospholipase
(1) Phospholipid (2) Lecithin

Trong thiên nhiên, các loại lysophospholipid thường gặp là lysophosphatidyl cholin (lysolecithin), lysophosphatidyl ethanolamin (lysocephalin). Đó là những chất tẩy và gây vỡ hồng cầu khá mạnh. Nọc rắn thường gây vỡ hồng cầu vì chứa nhiều loại phospholipase A. Trong gan và huyết tương có enzym lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) xúc tác sự vận chuyển gốc acyl ở C_2 của lecithin đến cholesterol để tạo cholesterol este hoá và lysolecithin.

2. TỔNG HỢP LIPID Ở TẾ BÀO

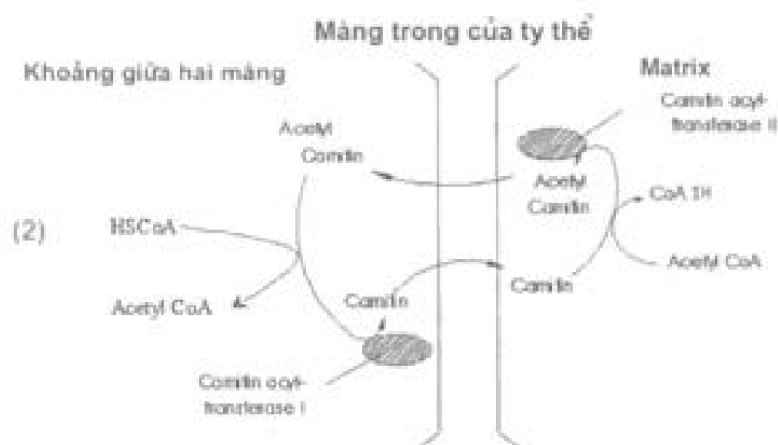
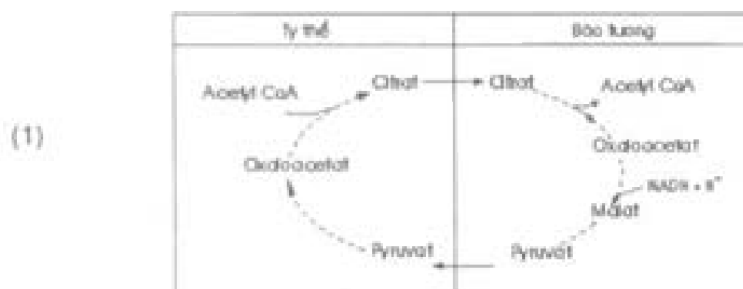
2.1. Sinh tổng hợp acid béo bão hoà có số carbon chẵn

Quá trình tổng hợp acid béo bão hoà từ acetylCoA xảy ra ở tất cả các mô nhưng đặc biệt rất mạnh trong gan, mô mỡ, ruột và tuyến vú của các loài động vật cấp cao. Sự tổng hợp cũng như sự oxy hoá acid béo được xảy ra theo những con đường khác nhau với sự xúc tác bởi các hệ enzym khác nhau và ở các vị trí khác nhau trong tế bào. Acid béo được tổng hợp bởi những nguyên liệu từ lipid hoặc không phải lipid. Người ta biết ít nhất 3 quá trình tổng hợp acid béo: ở bào tương, trong ty thể và ở microsom; trong đó sự tổng hợp acid béo ở bào tương đóng vai trò chủ yếu.

2.1.1. Tổng hợp acid béo ở bào tương tế bào

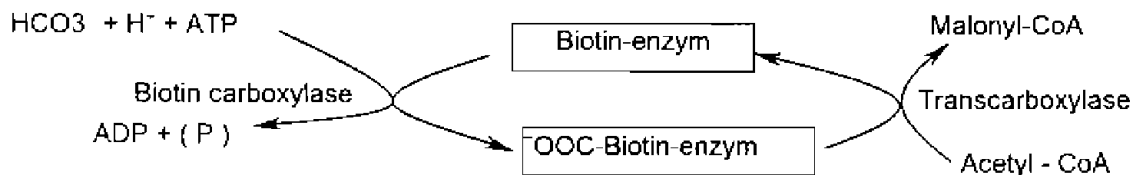
Nguyên liệu: là acetylCoA-được hình thành trong ty thể (do quá trình khử carboxyl oxy hoá pyruvat, oxy hoá một số acid amin, oxy hoá acid béo) và được vận chuyển ra bào tương theo 2 cách:

- Nhờ hệ thống vận chuyển tricarboxylat (1)
- + Trong ty thể: $\text{acetylCoA} + \text{oxaloacetat} \rightarrow \text{citrat} + \text{HSCoA}$
- + Bào tương: $\text{citrat} + \text{ATP} + \text{HSCoA} \rightarrow \text{oxaloacetat} + \text{ADP} + \text{Pi} + \text{acetylCoA}$
- Nhờ chất vận chuyển carnitin (2)



Hình 5.21. Sự vận chuyển acetylCoA qua màng ty thể ra bào tương nhờ carnitin

Chất trung gian để tổng hợp acid béo là malonylCoA: chất này được hình thành nhờ enzym acetylCoA carboxylase xúc tác. Enzym này có 3 vùng chức năng: protein mang biotin, biotin carboxylase hoạt hoá CO₂ bằng cách gắn CO₂ với nguyên tử N của vòng biotin nhờ phản ứng phụ thuộc ATP và trans arboxylase làm nhiệm vụ vận chuyển CO₂ được hoạt hoá từ biotin đến acetyl CoA để tạo thành malonyl CoA. Quá trình trên có thể tóm tắt như sau:



Chu trình tổng hợp acid béo: gồm 6 phản ứng liên tiếp nhau do 6 enzym của hệ thống tổng hợp acid béo xúc tác. Hệ thống này là phức hợp multienzym gọi là acid béo synthase, gồm 6 enzym và 1 protein không có hoạt tính enzym:

- ACP – acyltransferase (AT)
- ACP – malonyltransferase (MT)
- β-cetoacyl – ACP synthase (KS)
- β-cetoacyl – ACP reductase (KR)
- β-hydroxyacyl – ACP dehydratase (HD)
- enoyl – ACP reductase (ER)
- protein mang nhóm acyl (ACP = acyl carrier protein)

Phức hợp multienzym có 2 nhóm -SH: -SH trung tâm (-SH thuộc ACP) và -SH ngoại vi (-SH của cystein trong phân tử KS).

– Sự tạo thành acetyl ACP và malonyl ACP: sau bước này, phức hợp multienzym được khởi động để sẵn sàng thực hiện chuỗi phản ứng gắn 2 mẫu acetyl với nhau, phức hợp mang nhóm acetyl este hoá với -SH ngoại vi và nhóm malonyl este hoá với -SH trung tâm.

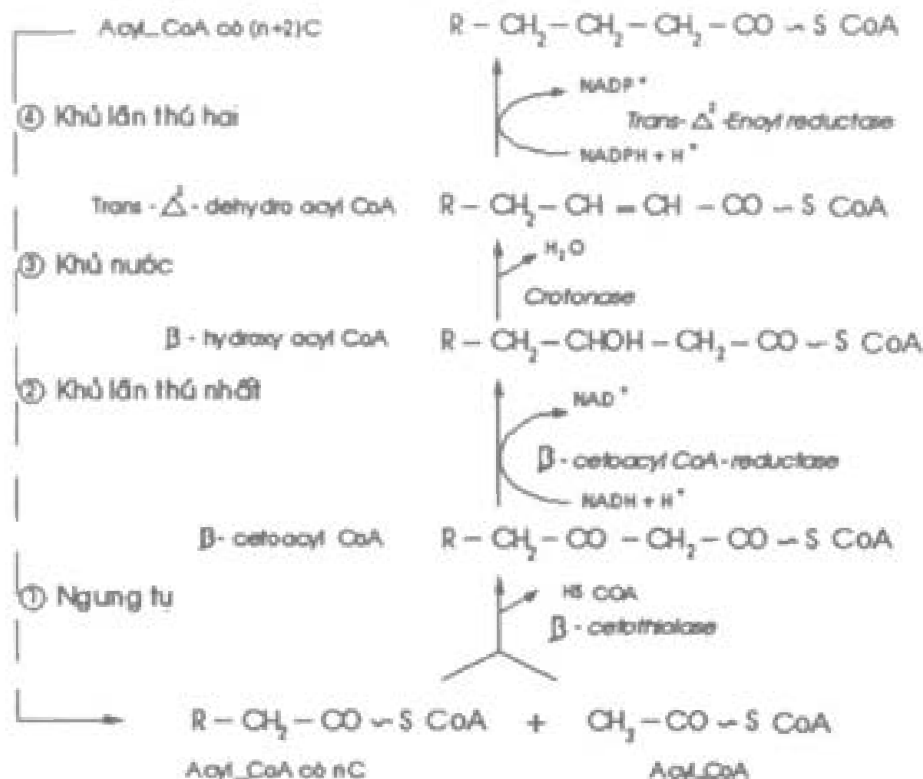
- Phản ứng ngưng tụ: dưới tác dụng của KS, nhóm acetyl được chuyển đến C₂ của nhóm malonyl và đồng thời khử carboxyl.
- Phản ứng khử lần 1: xúc tác bởi KR
- Phản ứng khử nước: xúc tác bởi HD
- Phản ứng khử lần 2: xúc tác bởi ER

Sau 6 phản ứng, butyryl ACP được hình thành, nhóm butyryl được chuyển sang -SH của KS, tạo điều kiện cho -SH của ACP tiếp nhận nhóm malonyl mới từ malonylCoA để tiếp tục các phản ứng trên (Hình 5.22) cho đến khi palmityl ACP được tạo ra.

Gốc palmityl có thể được giải phóng, tạo acid palmitic tự do dưới tác dụng của thioesterase; hoặc có thể được chuyển sang phân tử coenzym A, tạo palmitylCoA. Với hầu hết cơ thể sống, sự tổng hợp acid béo ở bào tương sẽ dừng lại khi acid palmitic được tạo thành (có thể do tính đặc hiệu của KS với chiều dài gốc acyl mà nó tiếp nhận).

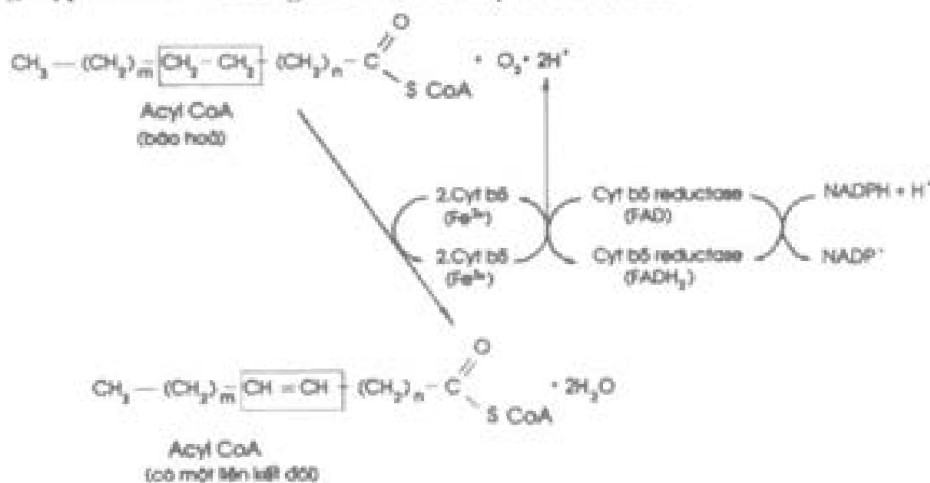
2.2. Tổng hợp acid béo ở ty thể tế bào

Là sự tổng hợp acid béo mạch dài mà chất tiền thân là acid palmitic. Cơ chế kéo dài chuỗi carbon của acid béo được thực hiện tương tự ngược với quá trình β -oxy hoá và chất vận chuyển gốc acyl là phân tử coenzyme A (hình 5.23).



Hình 5.23. Sự kéo dài mạch carbon của acid béo trong ty thể tế bào

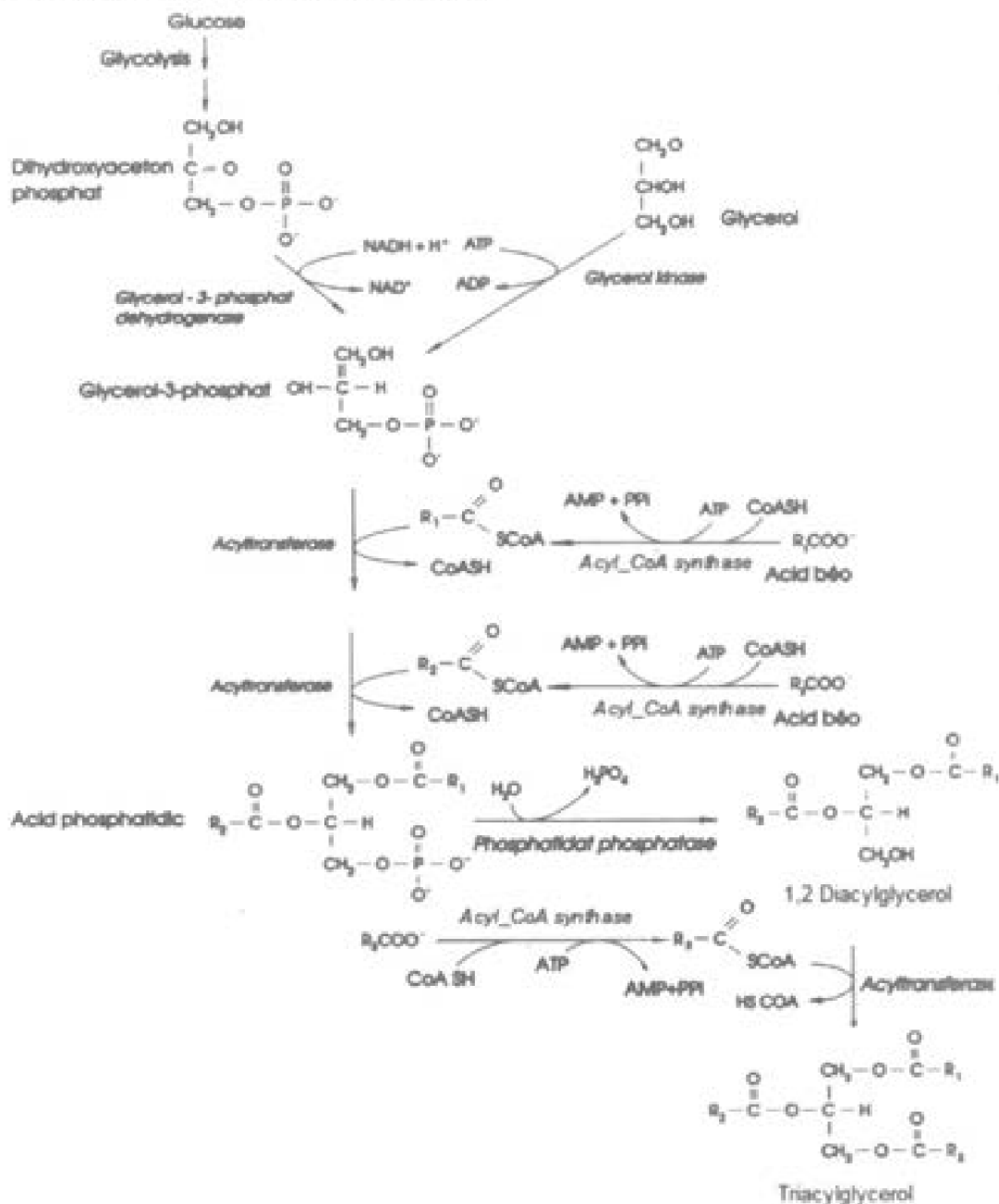
2.3. Tổng hợp acid béo không bão hoà có một liên kết đôi



Hình 5.24. Con đường tạo acid béo không bão hoà có một liên kết đôi

Trong mô động vật, acid palmitic và acid stearic là tiền chất của 2 acid béo không bão hoà có một liên kết đôi phổ biến là acid palmitoleic, 16:1(Δ^5) và acid oleic, 18:1(Δ^7). Sự tổng hợp các acid béo này xảy ra ở hệ thống lưới nội bào của gan và mô nhờ hệ mono-oxygenase đặc hiệu xúc tác. Một phân tử oxy tiếp nhận hai cặp điện tử, một cặp từ cơ chất acid béo bão hoà (acid palmitic hoặc acid stearic) và một cặp từ NADPH. Sự vận chuyển điện tử được thực hiện nhờ chuỗi vận chuyển điện tử của microsom (hình 5.24).

2.4. Tổng hợp triglycerid (triacylglycerol)



Hình 5.25. Sự tổng hợp acid phosphatidic và triglycerid

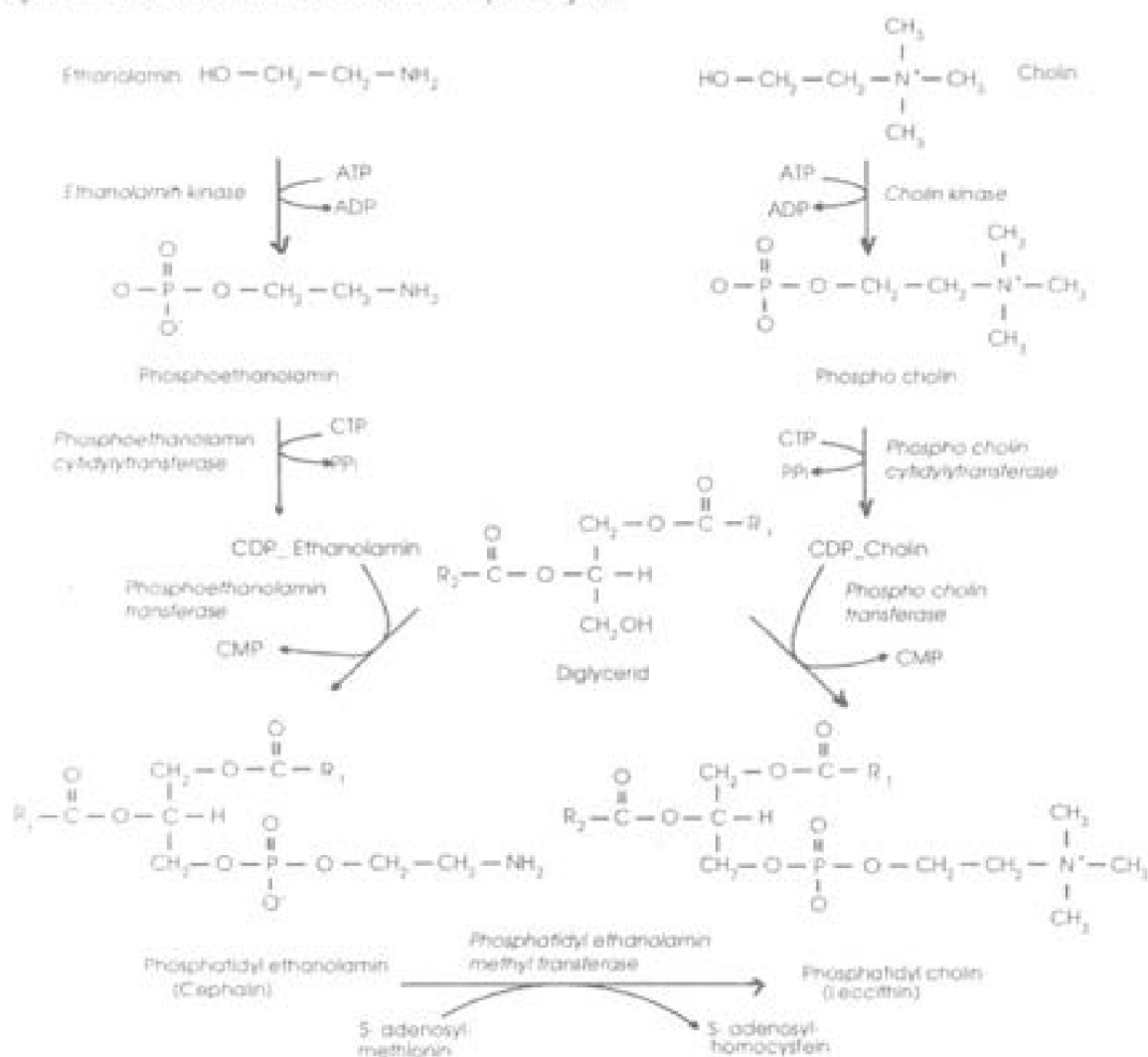
Triglycerid được tổng hợp mạnh ở các tế bào của loài có xương sống (đặc biệt là tế bào gan và tế bào mỡ), cũng như trong các loài thực vật bậc cao. Hai tiền chất chủ yếu cần cho sự tổng hợp triglycerid là glycerol-3-phosphat và acylCoA.

Glycerol-3-phosphat được hình thành từ 2 con đường: (1) từ hydroxyaceton phosphat dưới tác dụng của glycerol-3-phosphat dehydrogenase trong bào tương, (2) từ glycerol tự do dưới tác dụng của glycerolkinase có ở tế bào gan và tế bào thận.

Trong mô dự trữ của mô động, thực vật; triglycerid thường là triglycerid hỗn hợp.

2.5. Tổng hợp glycerophospholipid

Những glycerophospholipid tham gia trong thành phần cấu tạo màng tế bào và các lipoprotein vận chuyển đều được tổng hợp từ acid phosphatidic và sự tham gia của cytidin nucleotid với vai trò là chất vận chuyển.



Hình 5.26. Sơ đồ tổng hợp lecithin và cephalin

Trong mô động vật, lecithin được tổng hợp theo 2 con đường khác nhau: (1) con đường methyl hoá trực tiếp nhóm amin của cephalin bởi nhóm methyl của S-adenosyl methionin (chất cho nhóm methyl). (2) con đường sử dụng cholin ngoại sinh (từ thức ăn) hoặc cholin được giải phóng trong quá trình thủy phân phosphatidyl cholin (Hình 5.26).

3. CHUYÊN HOÁ CHOLESTEROL

Cholesterol là chất cần thiết của cơ thể, tham gia thành phần cấu tạo của màng tế bào và quá trình tổng hợp các hormon steroid. Cholesterol có 2 nguồn: được đưa vào cơ thể từ thức ăn (ngoại sinh) và được tổng hợp bởi tế bào, chủ yếu là tế bào gan (nội sinh). Mỗi người ăn khoảng 300-500 mg cholesterol/ngày, thức ăn giàu cholesterol gồm thịt, gan, não, lòng đỏ trứng. Cholesterol do nguồn gốc nội sinh khoảng 1g/ngày, cholesterol được tổng hợp chủ yếu ở gan và ruột; ngoài ra, cholesterol được tổng hợp ở thượng thận, tinh hoàn, buồng trứng, da và hệ thần kinh. Khoảng 50% lượng cholesterol được bài xuất qua phân dưới dạng acid mật, phần cholesterol còn lại được đào thải dưới dạng steroid trung tính.

4. LIPOPROTEIN - DẠNG LIPID VẬN CHUYỂN

Lipid không tan trong nước. Lipid lưu hành trong máu và dịch sinh vật, bao gồm chủ yếu là cholesterol, triglycerid, phospholipid và một số acid béo tự do. Lipid liên kết với protein đặc hiệu-gọi là apoprotein (apo)-tạo nên các phân tử lipoprotein có khả năng hoà tan trong nước và là dạng vận chuyển của lipid trong máu tuần hoàn.

4.1. Cấu trúc của lipoprotein

Lipoprotein được Macheboeuf mô tả năm 1929. Ngoài thành phần protein, lipoprotein còn có các thành phần khác như phospholipid, triglycerid, sterid và cholesterol. Lipoprotein có dạng hình cầu, đường kính khoảng 100-500 Å. Các phân tử lipid và protein liên kết với nhau chủ yếu bởi liên kết Vander Walls. Theo mô hình của Shen (1977), phân tử lipoprotein gồm: apoprotein và phospholipid chiếm phần vỏ bên ngoài, phần trung tâm gồm triglycerid và cholesterol este, giữa 2 phần là cholesterol tự do (Hình 5.27). Phần vỏ có chiều dày khoảng 1 nm, phân cực và đảm bảo tính hoà tan của phân tử lipoprotein trong huyết tương. Các apoprotein khác nhau do cấu trúc của chuỗi peptid quyết định, ít nhất đã có 9 loại apoprotein khác nhau được tìm thấy trong các lipoprotein huyết tương người (Bảng 5.5). Phần protein của lipoprotein giữ vai trò quyết định chất nhận diện chúng ở màng tế bào hoặc hoạt hoá các enzym của chúng.

Bảng 5.5. Apoprotein của các lipoprotein huyết thanh người

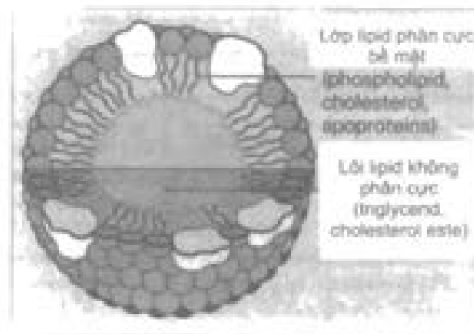
Apoprotein	Trọng lượng phân tử	Lipoprotein chứa đựng	Chức năng
Apo A-I	28.331	HDL	Hoạt hoá LCAT
Apo A-II	17.380	HDL	
Apo A-IV	44.000	Chylomicron, HDL	Nối với receptor của LDL
Apo B-48	240.000	Chylomicron	
Apo B-100	513.000	VLDL, LDL	
Apo C-I	7.000	VLDL, HDL	

Apo C-II	8.837	Chylomicron, VLDL, HDL	Hoạt hoá lipoproteinlipase
Apo C-III	8.751	Chylomicron, VLDL, HDL	Ức chế lipoproteinlipase
Apo D	32.000	HDL	
Apo D	34.145	Chylomicron, VLDL, HDL	

4.2. Phân loại lipoprotein

Với phương pháp siêu ly tâm phân tích, lipoprotein được chia thành các loại sau:

Chylomicron (CM): là lipoprotein có kích thước lớn nhất và hàm lượng triglycerid cao, apoprotein chủ yếu là apoB-48, apoE và apoC-II. CM được tổng hợp độc nhất ở lưới nội nguyên sinh của tế bào niêm mạc ruột, chỉ có mặt trong thời gian ngắn ở huyết tương sau bữa ăn giàu mỡ. là yếu tố làm cho huyết tương có màu đục và trắng. CM sẽ biến mất sau vài giờ và huyết tương của người bình thường khi đói phải trong.



Hình 5.27. Mô hình cấu trúc của lipoprotein

Chức năng của CM là vận chuyển triglycerid ngoại sinh (thức ăn) từ ruột tới gan. ApoC-II hoạt hoá lipoprotein lipase trong mao mạch của mô mỡ, tim, cơ xương... để giải phóng acid béo tự do cho các mô này. Phần CM còn lại chứa cholesterol, apoE và apoB-48 (CM tàn dư); tiếp tục vào máu đến gan - tại đây chúng được thoái hoá trong lysosom.

Bảng 5.6. Các loại lipoprotein trong huyết tương người

	chylomicrons	VLDL	IDL	LDL	HDL
triglycerid	90%	65%	15%	20%	0%
cholesterol	5%	20%	30%	10%	5%
phospholipid	4%	10%	35%	20%	25%
protein	1%	5%	15%	50%	20%
apoprotein	C, B-48, E, A	B-100, C, E	B-100, E	B-100	A, C, E

Lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL - very low density lipoprotein): được tạo thành ở tế bào gan, là dạng vận chuyển triglycerid nội sinh vào hệ tuần hoàn. Apo của VLDL bao gồm apoB-100, apoC-I, apoC-II, apoC-III và apoE. VLDL được vận chuyển từ gan đến mô mỡ và tại đây, enzym lipoprotein lipase được hoạt hoá nhờ apoC-II sẽ

xúc tác sự thủy phân triglycerid, giải phóng acid béo. VLDL còn lại (VLDL tàn dư) tiếp tục được thoái hoá trong lysosom.

Lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL – low density lipoprotein): là sản phẩm thoái hoá của VLDL trong máu tuần hoàn, rất giàu cholesterol và cholesterol este. ApoB-100 là apo chính của LDL. Chức năng chủ yếu của LDL là vận chuyển cholesterol cho các mô. LDL được gắn với receptor đặc hiệu ở màng tế bào, sau đó chúng được đưa vào trong tế bào. Cholesterol trong LDL được coi là cholesterol “xấu” vì nó tham gia vào sự phát triển các mảng vữa xơ động mạch ở thành của động mạch.

Lipoprotein tỷ trọng trung gian (IDL – intermediate density lipoprotein): có tỷ trọng giữa VLDL và LDL. VLDL sau khi giải phóng triglycerid, nhận thêm cholesterol este và mất đi apoC sẽ chuyển thành IDL và chất này nhanh chóng thoái hoá thành LDL.

Lipoprotein tỷ trọng cao (HDL – high density lipoprotein): tạo thành ở gan và ruột non; được giải phóng dưới dạng HDL mới sinh hình đĩa, rồi chuyển thành HDL-3 → HDL-2 nhờ sự xúc tác của LCAT (lecithin cholesterol acyl transferase). HDL giàu protein và apo chính của HDL là apoA-I. HDL vận chuyển cholesterol ở các mô ngoại vi về gan (vận chuyển cholesterol “trở về”) và ở gan, chúng được thoái hoá thành acid mật. Cholesterol của HDL là cholesterol “tốt” vì chúng bảo vệ thành mạch, không gây vữa xơ động mạch. Lượng cholesterol-HDL càng thấp (< 0,3 g/L) có nguy cơ bị vữa xơ động mạch càng cao và ngược lại.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày sự thoái hoá của acid béo bão hoà có số carbon chẵn (giai đoạn hoạt hoá và vận chuyển acid béo vào ty thể, giai đoạn β -oxy hoá acid béo). Tính năng lượng tạo thành khi thoái hoá hoàn toàn một phân tử acid palmitic.
2. Trình bày sự thoái hoá của acid béo không bão hoà có một liên kết đôi (acid oleic).
3. Trình bày sự tạo thành các thể ceton và sự oxy hoá tiếp tục của chúng trong tế bào? Ý nghĩa của sự tạo thành các thể ceton trong chuyển hoá?
4. Trình bày quá trình tổng hợp acid béo bão hoà ở bào tương của tế bào: nguyên liệu, enzym xúc tác và các phản ứng, sản phẩm tạo thành.
5. Trình bày quá trình tổng hợp acid béo bão hoà ở ty thể tế bào?
6. Trình bày sự liên quan giữa quá trình tổng hợp acid béo bão hoà ở bào tương và ở ty thể tế bào?
7. Trình bày sự thoái hoá triglycerid ở tế bào?
8. Trình bày quá trình tổng hợp triglycerid ở tế bào?
9. Trình bày sự thoái hoá lecithin ở tế bào?
10. Trình bày sự tổng hợp lecithin ở tế bào?
11. Định nghĩa, và phân loại lipoprotein huyết tương? Nêu đặc điểm sinh học và những chức năng chính của từng loại lipoprotein huyết tương?

Chương VI

ACID AMIN, PROTEIN VÀ HEMOGLOBIN

PHẦN I: HOÁ HỌC ACID AMIN, PROTEIN VÀ HEMOGLOBIN

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được phân loại acid amin và cho ví dụ từng loại.
2. Trình bày được các bậc cấu trúc của phân tử protein.
3. Trình bày được các tính chất và chức năng của protein.
4. Trình bày được cấu trúc của phân tử Hemoglobin.

Protein là những phân tử hữu cơ phong phú nhất của tế bào sống và có trong tất cả tế bào và thành phần dưới tế bào. Trong một tế bào cũng có hàng ngàn loại protein, chiếm vào khoảng 50% trọng lượng khô của tế bào. Protein là cơ sở cấu trúc của tế bào và mô, là cơ sở vật chất cho các hoạt động sống của cơ thể sinh học. Protein qui định tính đặc thù của tế bào, đặc thù cá thể và đặc thù về loài.

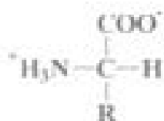
Phân tử protein có thể được hình thành từ một hay nhiều chuỗi polypeptid. Mỗi chuỗi polypeptid gồm nhiều acid amin liên kết với nhau bằng các liên kết peptid. Acid amin là đơn vị cấu tạo của phân tử peptid và protein.

1. ACID AMIN

1.1. Thành phần hoá học của acid amin

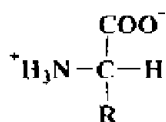
Acid amin là những chất hữu cơ trong phân tử có hai nhóm chức chính là nhóm carboxyl và nhóm amin, cùng gắn với C α .

Công thức tổng quát:

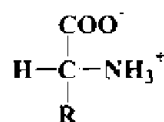


Trừ prolin, tất cả các acid amin có công thức cấu tạo chung như trên và chỉ khác nhau ở gốc R. Thành phần gốc R đơn giản nhất là H, gốc R hoặc là gốc hydrocarbon, hoặc có thêm các nhóm chức: -SH, -OH, -NH₂, -COOH.

Trong tự nhiên có 20 acid amin thường gặp, chúng đều có đồng phân quang học (trừ glycin):



L-acid amin



D-acid amin

Các acid amin trong tự nhiên thường gặp ở dạng đồng phân L.

1.2. Phân loại acid amin

Dựa vào cấu tạo gốc R để phân loại các acid amin, có 2 cách phân loại:

Cách 1: 20 acid amin được chia thành 5 nhóm.

Nhóm 1: các acid amin có gốc R không phân cực, thuộc nhóm này có 6 acid amin: Gly (G), Ala (A), Val (V), Leu (L), Ile (I), Pro (P).

Nhóm 2: các acid amin có gốc R là nhân thơm, thuộc nhóm này có 3 acid amin: Phe (F), Tyr (Y), Trp (W).

Nhóm 3: các acid amin có gốc R base (tích điện dương), thuộc nhóm này có 3 acid amin: Lys (K), Arg (R), His (H).

Nhóm 4: các acid amin có gốc R phân cực nhưng không tích điện, thuộc nhóm này có 6 acid amin: Ser (S), Thr (T), Cys (C), Met (M), Asn (N), Gln (Q).

Nhóm 5: các acid amin có gốc R acid (tích điện âm), thuộc nhóm này có 2 acid amin: Asp (D), Glu (E).

Cách 2: 20 acid amin được chia thành 2 nhóm là nhóm acid amin mạch thẳng và nhóm acid amin mạch vòng.

Nhóm acid amin mạch thẳng: gồm các dưới nhóm tùy thuộc vào số lượng nhóm -NH₂ và -COOH, gồm có phân nhóm acid amin trung tính, phân nhóm acid amin acid và phân nhóm acid amin base.

Nhóm các acid amin mạch vòng: chia thành acid amin nhân thơm và acid amin dị vòng.

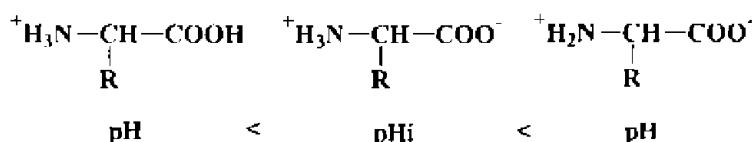
Một số acid amin ít gặp: trong phân tử protein, ngoài 20 acid amin thường gặp còn có dẫn xuất của acid amin như hydroxyprolin, hydroxylysin (trong collagen của mô liên kết). Thành phần prothrombin có γ -carboxyglutamat. Ngoài ra trong cơ thể có một số acid amin không tham gia cấu tạo protein nhưng có vai trò quan trọng trong chuyển hoá acid amin và protein: ornitin, citrulin.

Bảng 6.1. Phân loại 20 acid amin thường gặp

Acid amin	Tên viết tắt	Acid amin	Tên viết tắt	Acid amin	Tên viết tắt
Nhóm I		Nhóm II		Nhóm IV	
Glycin	Gly, G	Phenylalanin	Phe, F	Serin	Ser, S
Alanin	Ala, A	Tyrosin	Tyr, Y	Threonin	Thr, T
Valin	Val, V	Tryptophan	Trp, W	Cystein	Cys, C
Leucin	Leu, L	Nhóm III		Methionin	Met, M
Isoleucin	Ile, I	Lysin	Lys, K	Asparagin	Asn, N
Prolin	Pro, P	Arginin	Arg, R	Glutamin	Gln, Q
		Histidin	His, H	Nhóm V	
				Aspartat	Asp, D
				Glutamat	Glu, E

1.3. Tính chất của acid amin

Các acid amin dễ tan trong nước, không tan trong ête, ít tan trong alcol. Các acid amin có thể thể hiện tính chất của nhóm α amin (phản ứng với HNO_2), hoặc tính chất của nhóm α carboxyl (phản ứng tạo muối khi tác dụng với kiềm và phản ứng este hoá khi tác dụng với alcol), hoặc đồng thời tính chất của hai nhóm chức (tạo liên kết peptid). Ở các pH khác nhau, acid amin thể hiện tính acid hoặc tính base hoặc tính lưỡng tính. pH môi trường mà tại đó phân tử acid amin trung hoà về điện (dạng lưỡng tính) được gọi là pH_i (pH đẳng điện) hay p_i (điểm đẳng điện) của acid amin. Khi pH môi trường nhỏ hơn pH_i , acid amin tích điện dương và khi pH môi trường lớn hơn pH_i , acid amin tích điện âm.



2. PEPTID

Peptid là những hợp chất hữu cơ gồm hai đến vài chục acid amin liên kết với nhau bằng những liên kết peptid.

Tên của peptid được gọi theo số lượng acid amin có trong phân tử: dipeptid gồm 2 acid amin, tripeptid gồm 3 acid amin..., oligopeptid gồm hàng chục acid amin và khi phân tử có nhiều acid amin được gọi là polypeptid.

Cách đánh số của chuỗi peptid: số 1 giành cho gốc acid amin có nhóm α amin (acid amin N tận), số n giành cho acid amin có nhóm α carboxyl (acid amin C tận). Tên của chuỗi peptid được gọi bắt đầu bằng tên acid amin N tận đến tên acid amin C tận theo nguyên tắc giữ nguyên tên acid amin C tận và thay đuôi tận cùng của các acid amin khác bằng -yl. Ví dụ: Peptid gồm Serin - Methionin - Valin - Glycin được gọi là Seryl Methionyl Vanyl Glycin.

Trong cơ thể, nhiều peptid có những chức năng sinh lý, hoá sinh quan trọng.

Tên peptid	Số lượng acid amin	Chức năng
Vasopressin(ADH)	9	Tái hấp thu nước ở ống thận
Methionin-encephalin	5	Ức chế cảm giác đau
Gastrin	17	Kích thích dạ dày bài tiết HCl
Glucagon	29	Tăng glucose máu

3. PROTEIN

Protein là tên gọi cho những phân tử hữu cơ có trên 50 acid amin và cấu trúc phức tạp. Người ta có thể phân loại protein tùy theo thành phần hoá học hoặc hình dạng phân tử hoặc chức năng của chúng.

3.1. Phân loại protein

3.1.1. Phân loại theo thành phần hoá học

– *Protein thuần*: protein thuần là protein khi thủy phân cho các acid amin, ví dụ: albumin, globulin, histon.

– *Protein tạp*: trong thành phần hoá học ngoài acid amin còn có những chất không phải là acid amin (gọi là nhóm ngoại). Ví dụ: nucleoprotein (nhóm ngoại là acid nucleic), glycoprotein (nhóm ngoại là carbohydrat), lipoprotein (nhóm ngoại là lipid).

3.1.2. Phân loại theo hình dạng

– *Protein cầu*: là những protein có kích thước chiều dài /kích thước ngang nhỏ hơn 10. Thuộc nhóm này là những protein enzyim và những protein huyết thanh.

– *Protein sợi*: là những protein có kích thước chiều dài / kích thước ngang lớn hơn 10. Thí dụ: keratin của tóc, móng và collagen của tổ chức liên kết.

3.1.3. Phân loại theo chức năng

– *Protein cấu trúc*: myosin

– *Protein vận chuyển*: albumin, globulin.

– *Protein xúc tác*: enzym.

3.2. Cấu trúc phân tử protein

3.2.1. Các liên kết hoá học trong phân tử protein

– Liên kết peptid (-CO – NH-): Liên kết giữa nhóm carboxyl của acid amin này với nhóm amin của acid amin khác.

– Liên kết disulfur (-S – S-): Liên kết giữa hai nhóm –SH của hai cystein và loại đi hai nguyên tử hydro. Hai cys có thể trong một chuỗi polypeptid hoặc của hai chuỗi polypeptid khác nhau. Liên kết disulfur là liên kết đồng hoá trị bền vững.

- Liên kết hydro: Là lực hút tĩnh điện giữa một bên là nguyên tử hydro thừa điện dương với một bên là nguyên tử oxy hoặc nitơ thừa điện âm. Liên kết hydro thường xảy ra giữa nhóm imin - NH - của một chuỗi polypeptid với nguyên tử oxy của nhóm carbonyl C = O ở đoạn khác của cùng chuỗi polypeptid hoặc ở một chuỗi polypeptid khác. Liên kết hydro còn được hình thành bởi sự tương tác giữa các nhóm ưa nước của phân tử protein với phân tử nước.

- Liên kết ion (liên kết muối): Là lực hút tĩnh điện giữa các nhóm $-COO^-$ của các acid amin acid với nhóm $-NH_3^+$ của các acid amin kiềm trong chuỗi polypeptid.

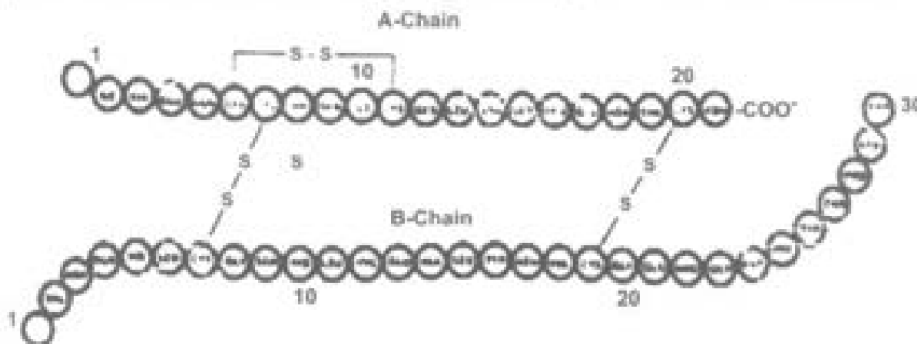
- Tương tác kỵ nước (lực Vander Walls): xảy ra giữa các nhóm không phân cực trong gốc R của các acid amin (nhân thơm của phenylalanin, tyrosin, tryptophan).

3.2.2. Các bậc cấu trúc của phân tử protein

- Cấu trúc bậc một

Cấu trúc bậc một của protein biểu thị số lượng, thành phần và trật tự sắp xếp của các acid amin trong chuỗi polypeptid hoặc nhiều chuỗi polypeptid của phân tử protein.

Các liên kết peptid quyết định cấu trúc bậc một. Ví dụ: cấu trúc bậc một của insulin cho biết phân tử insulin có 51 acid amin gồm 2 chuỗi, chuỗi A có 21 acid amin và chuỗi B có 30 acid amin; trong chuỗi A các gốc cystein ở vị trí 6 và 11 được nối với nhau bằng liên kết disulfur; giữa chuỗi A và chuỗi B có hai liên kết disulfur tạo bởi gốc cystein ở vị trí 7 và 20 của chuỗi A với gốc cystein ở vị trí 7 và 19 của chuỗi B.



Hình 6.1. Cấu trúc của phân tử Insulin

- Cấu trúc bậc hai

Cấu trúc bậc hai của protein biểu thị sự xoắn một cách đều đặn hoặc sự gấp nếp một cách có chu kỳ của chuỗi polypeptid trong phân tử protein. Cấu trúc bậc hai do các liên kết hydro quyết định.

Cấu trúc bậc hai của protein gồm cấu trúc xoắn α (α -keratin) và cấu trúc gấp nếp (β keratin của tóc).

- Cấu trúc bậc ba

Cấu trúc bậc ba là cấu trúc không gian ba chiều của phân tử protein. Trong cấu trúc này có sự liên quan giữa các đoạn xa của cấu trúc bậc một, cũng như sự liên quan

độ cao, áp suất cao, tia tử ngoại,...), yếu tố hoá học (acid mạnh, kiềm mạnh và muối kim loại nặng)....

Sau khi loại bỏ những nguyên nhân gây biến tính nếu phân tử protein không trở lại trạng thái ban đầu được gọi là biến tính không thuận nghịch. nếu phân tử protein trở lại trạng thái ban đầu gọi là biến tính thuận nghịch.

3.4. Chức năng của protein

Protein đóng vai trò then chốt trong hầu hết các quá trình sinh học, chúng đảm nhận nhiều chức năng quan trọng trong cơ thể.

3.4.1. Chức năng xúc tác: Các enzym đều có bản chất là protein, chúng xúc tác các phản ứng hoá học xảy ra trong tế bào. Một số hormon cũng có bản chất là protein. Thông qua vai trò xúc tác của enzym và hormon, protein đóng vai trò quan trọng trong chuyển hoá chất của cơ thể.

3.4.2. Chức năng vận chuyển: Trong máu, hemoglobin vận chuyển oxy, transferin vận chuyển sắt, ceruloplasmin vận chuyển đồng, albumin và globulin vận chuyển một số hormon, lipoprotein vận chuyển lipid,...

3.4.3. Chức năng dự trữ: Feritin dự trữ sắt ở gan.

3.4.4. Chức năng vận động: Một số protein giúp cho tế bào và mô có lực để co rút, thay đổi hình dạng hoặc chuyển động. Ví dụ: sự co cơ được thực hiện bởi chuyển động trượt của hai loại protein sợi là actin và myosin – thành phần chủ yếu của cơ xương.

3.4.5. Chức năng bảo vệ: Nhiều protein bảo vệ cho tế bào và mô chống lại sự xâm nhập của chất lạ hoặc các tác nhân có hại. Các globulin miễn dịch hoặc các kháng thể - là những protein đặc hiệu được tổng hợp từ các tế bào lympho ở cơ thể động vật - có vai trò nhận biết, kết tủa hoặc trung hoà những vi khuẩn và các protein lạ xâm nhập vào cơ thể. Interferon là protein chống lại sự nhiễm khuẩn và nhiễm virus. Fibrinogen và thrombin - là những protein của máu - có tác dụng làm đông máu khi thành mạch bị tổn thương.

3.4.6. Chức năng cấu trúc: Nhiều protein đóng vai trò như những sợi chống đỡ hoặc bao phủ, có tác dụng làm bền vững hoặc bảo vệ cấu trúc sinh học của tế bào. Protein sợi collagen có tính chun giãn và bền vững cao, là thành phần chủ yếu của mô gân và sụn. Elastin là protein cấu trúc cơ khả năng chun giãn cao, có nhiều trong dây chằng.

Ngoài những protein cấu trúc trên, protein đóng vai trò rất quan trọng trong thành phần cấu tạo tế bào, tạo nên tính đặc thù cho từng tế bào, từng bào quan dưới tế bào.

4. HEMOGLOBIN

Hemoglobin là một protein tạp có nhóm ngoại là hem. Hemoglobin đảm nhận nhiều chức năng sinh học quan trọng: vận chuyển O₂ và CO₂. Hemoglobin là một trong các hệ đệm quan trọng của cơ thể.

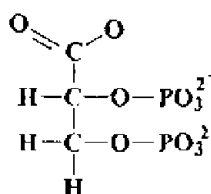
4.1. Cấu trúc phân tử hemoglobin

Hemoglobin có nhóm ngoại là hem và protein là globin. Ngoài ra còn có phân tử 2,3-diphosphoglycerat (2,3-DPG).

- **Porphyrin và hem:** Porphyrin được cấu tạo từ nhân porphin mang các nhóm thế đặc hiệu. Nhân porphin gồm 4 vòng pyrol liên kết với nhau qua 4 cầu metylen (= CH -). Porphyrin được thế bởi 8 nhóm thế (4 nhóm metyl (M: - CH₃), 2 nhóm vinyl (V: - CH = CH₂), 2 nhóm propionat (P: - CH₂ - CH₂ - COOH) tạo thành phân tử protoporphyrin IX. Ion Fe²⁺ được gắn vào vị trí trung tâm phân tử protoporphyrin IX, Fe²⁺ liên kết với 4 vòng pyrol qua 4 nguyên tử nitơ nằm trên mặt phẳng của vòng porphyrin, tạo thành hem.

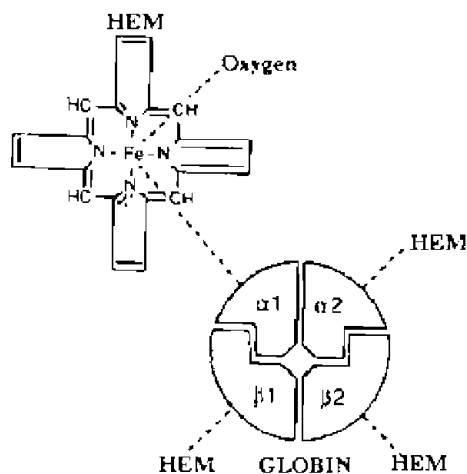
- **Globin:** Globin là phần protein của Hb và quyết định đặc tính chung loài của Hb. Mỗi phân tử Hb có 4 chuỗi polypeptid của 2 loại polypeptid có cấu trúc bậc một khác nhau gọi là chuỗi α (141 acid amin) và chuỗi β (146 acid amin).

- **2,3-DPG** được tạo ra trong quá trình thoái hoá glucose. Hàm lượng 2,3-DPG đặc biệt cao trong hồng cầu, có tác dụng làm giảm ái lực của Hb với oxy.



Công thức cấu tạo của 2,3-DPG

Phân tử Hb gồm 4 tiểu đơn vị, mỗi tiểu đơn vị gồm 1 hem gắn với 1 chuỗi polypeptid hoặc α hoặc β và có cấu trúc bậc ba hoàn chỉnh. Trọng lượng phân tử của Hb là 64.000. Phân tử 2,3-DPG nằm ở vị trí trung tâm của phân tử Hb theo tỉ lệ 1:1 tính theo nồng độ mol. Phân tử 2,3-DPG liên kết muối với hai chuỗi β. Phân tử Hb có cấu trúc bậc bốn.



Hình 6.3. Cấu trúc của phân tử hemoglobin

4.2. Một số dạng hemoglobin thường gặp ở người

– **HbA₁**: $\alpha_2^A \beta_2^A$ chiếm 98% tổng lượng hemoglobin ở người trưởng thành. Phân tử HbA₁ có 2 chuỗi α và 2 chuỗi β .

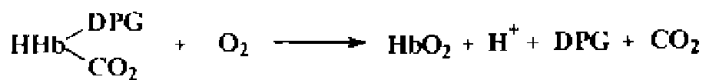
– **HbA₂**: $\alpha_2^A \delta_2^A$ chiếm khoảng 2% tổng lượng Hb.

– **HbF**: $\alpha_2^A \gamma_2^F$, được hình thành từ thời kỳ bào thai. Khi mới sinh, HbF chiếm 80% tổng lượng hemoglobin và sau đó HbF giảm dần: sau 2 - 3 tháng HbF còn khoảng 50%, đến 1 tuổi HbF còn dưới 0,5%.

4.3. Tính chất của hemoglobin

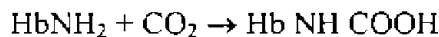
4.3.1. Tính chất kết hợp khí

– *Kết hợp với oxy*: Hb kết hợp thuận nghịch với oxy và sự kết hợp này phụ thuộc vào nồng độ của H^+ , DPG, CO_2 và nhiệt độ. Phương trình phản ứng có thể viết tóm tắt sau:

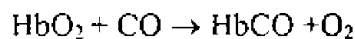


Khi một trong bốn tiểu đơn vị đã gắn với oxy sẽ làm tăng ái lực của các tiểu đơn vị còn lại với oxy, làm cho sự kết hợp trên trở nên dễ dàng hơn. Một phân tử Hb kết hợp và vận chuyển được 4 phân tử O_2 .

– *Kết hợp với CO_2* : tạo dẫn xuất carbamin.



– *Kết hợp với CO*: tạo carboxy hemoglobin.



Ái lực của CO với Hb mạnh gấp 210 lần so với ái lực của O_2 với Hb.

4.3.2. Sự oxy hoá hemoglobin

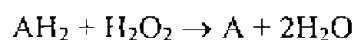
Một số chất oxy hoá như nitrit, clorat, ferricyanur có khả năng oxy hoá Fe^{2+} của hemoglobin thành Fe^{3+} và tạo nên methemoglobin (MetHb).



Methemoglobin không có khả năng vận chuyển oxy.

4.3.3. Tính chất enzym của hemoglobin (peroxidase)

Hemoglobin có hoạt tính xúc tác giống enzym peroxidase, xúc tác sự phân huỷ hydroperoxyd H_2O_2 .



Ứng dụng tính chất này để tìm máu trong nước tiểu.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Phân loại 20 acid amin thường gặp và cho ví dụ từng loại .
2. Trình bày các cách phân loại protein và cho ví dụ.
3. Trình bày các loại liên kết trong phân tử protein.
4. Trình bày các bậc cấu trúc của protein và cho ví dụ.
5. Trình bày các tính chất lý hoá của protein.
6. Trình bày các chức năng của protein.
7. Trình bày cấu trúc phân tử của hemoglobin.

PHẦN II: CHUYỂN HOÁ ACID AMIN VÀ HEMOGLOBIN

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được quá trình khử amin oxy hoá và quá trình trao đổi amin của các acid amin. Liên quan giữa sự trao đổi amin và sự khử amin oxy hoá.
2. Trình bày được quá trình tạo ure; sự liên quan giữa chu trình ure và chu trình acid citric.
3. Trình bày được sơ đồ thoái hoá của hemoglobin.

1. SỰ THUYẾT PHÂN PROTEIN THÀNH ACID AMIN

1.1. Sự thủy phân protein ngoại sinh (sự tiêu hoá protein)

Quá trình tiêu hoá protein ngoại sinh bắt đầu từ dạ dày. Dạ dày bài tiết HCl và pepsin, pH = 1 - 2; cấu trúc bậc 2, bậc 3 và bậc 4 của protein bị phá vỡ; protein bị phân giải. Pepsin được bài tiết dưới dạng tiền chất không hoạt động là pepsinogen. Pepsinogen được hoạt hoá bởi HCl thành pepsin hoạt động. Pepsin thủy phân đặc hiệu liên kết của acid amin nhân thơm hoặc liên kết của acid amin acid tạo ra các peptid ngắn hơn. Các peptid này xuống ruột non.

Ở ruột non, pepsin bị bất hoạt do pH môi trường kiềm. Tuy bài tiết các proenzym (zymogen) như trypsinogen, chymotrypsinogen, proelastase, procarboxypeptidase và đổ vào ruột non; chúng được biến đổi từ dạng không hoạt động thành dạng hoạt động. Trypsinogen được hoạt hoá bởi enterokinase của ruột non thành trypsin. Trypsin trở lại hoạt hoá trypsinogen, proelastase, chymotrypsinogen, procarboxypeptidase thành các enzym hoạt động tương ứng. Các enzym tiêu hóa thủy phân cao liên kết peptid đặc hiệu trong phân tử protein giải phóng các acid amin tự do. Các acid amin được hấp thu qua thành ruột theo cơ chế vận chuyển tích cực, cần năng lượng.

1.2. Sự thủy phân protein nội sinh

Các protein nội sinh cũng thoái hoá và tổng hợp mới với một lượng hằng định ở người trưởng thành. Quá trình này gọi là sự đổi mới protein. Lượng protein đổi mới chiếm khoảng 1 - 2% protein toàn phần/ ngày. Tỷ lệ protein đổi mới nhiều hơn ở trẻ em trong thời kỳ phát triển nhanh. Những protease tiêu hoá protein như: pepsin, trypsin, chymotrypsin, ... không có vai trò trong sự đổi mới protein trong tế bào. Sự đổi mới protein là sự thoái hoá protein thành peptid hoặc acid amin. Phần lớn acid amin này được tái sử dụng để tổng hợp protein mới, một số acid amin thoái hoá thành các sản phẩm và được đào thải ra khỏi cơ thể.

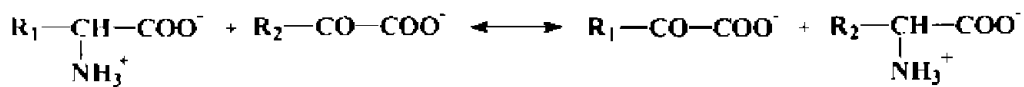
2. SỰ THOẢI HOÁ ACID AMIN

2.1. Sự thoái hoá chung của acid amin

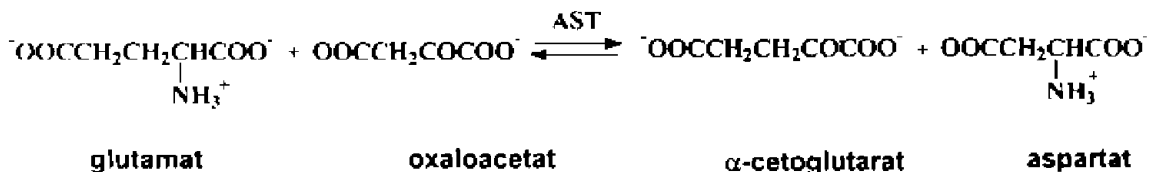
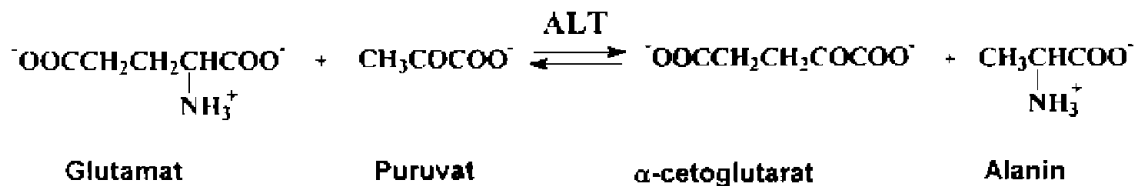
2.1.1. Chuyển hoá của nhóm amin trong acid amin

* Quá trình trao đổi amin

Phần lớn các acid amin loại nhóm α -amin bằng cách vận chuyển nhóm α -amin đến C_2 của acid α -cetonic. Acid amin trở thành acid α -cetonic tương ứng còn acid α -cetonic nhận nhóm amin trở thành acid amin mới. Quá trình này gọi là phản ứng trao đổi amin. Xúc tác phản ứng trao đổi amin là các enzym aminotransferase (transaminase). Phản ứng tổng quát có thể viết:



Hầu hết các acid amin chuyển nhóm amin sang chất nhận là α -cetoglutarat tạo thành glutamat. Enzym xúc tác cho phản ứng này là enzym trao đổi amin *glutamat transaminase*. Những transaminase có phổ biến ở các mô và có hoạt tính xúc tác cao, ví dụ: AST (*aspartat transaminase*), ALT (*alanin transaminase*) xúc tác cho sự vận chuyển nhóm amin của Asp, Ala sang chất nhận là α -cetoglutarat. Enzym transaminase có coenzym là pyridoxalphosphat, chúng tồn tại trong ty thể và bào tương tế bào.



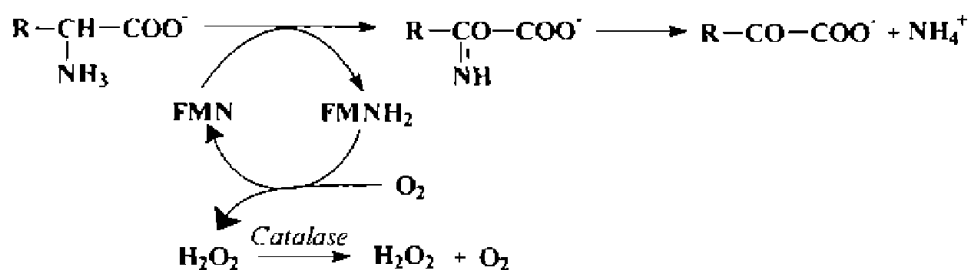
Việc xác định hoạt độ của AST, ALT trong huyết tương hoặc huyết thanh giúp cho chẩn đoán, tiên lượng bệnh về cơ tim và bệnh về gan.

* Quá trình khử amin oxy hoá

Quá trình khử amin oxy hoá các acid amin gồm hai giai đoạn:

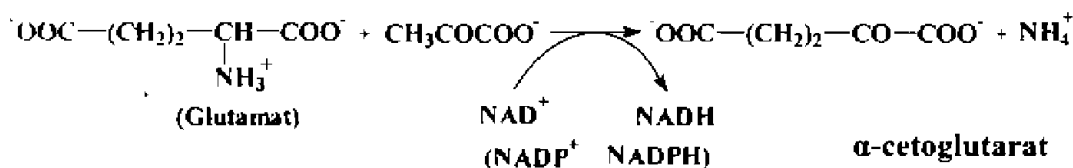
- Oxy hoá acid amin tạo ra acid imin.
- Thủy phân tự phát acid imin tạo ra acid α -cetonic và NH_4^+ .

Quá trình khử amin oxy hoá xảy ra ở bào tương, được xúc tác bởi các L acid amin oxidase có coenzym là FMN.



Các L acid amin oxidase có ở lưới nội bào gan thận và hoạt tính thấp nên không có vai trò quan trọng trong phản ứng khử amin oxy hoá .

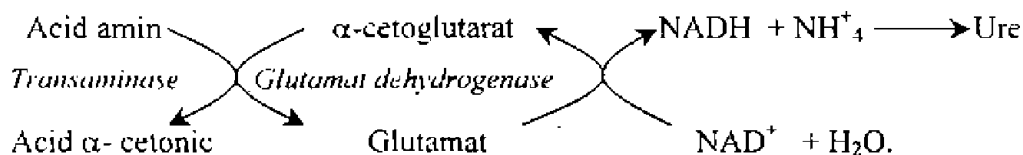
Khử amin oxy hoá glutamat: Glutamat tạo ra chủ yếu trong quá trình trao đổi amin, được chuyển vào ty thể và bị khử amin oxy hoá nhờ enzym glutamat dehydrogenase. Enzym này có coenzym là NAD^+ hoặc NADP^+



Enzym glutamat dehydrogenase có hoạt tính xúc tác mạnh, nên glutamat được khử amin oxy hoá với tốc độ cao. Vì vậy phản ứng này có vai trò trung tâm trong việc khử amin của các acid amin và quá trình thuận nghịch tùy thuộc vào nhu cầu của cơ thể.

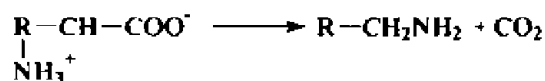
** Liên quan giữa trao đổi amin và khử amin oxy hoá*

Các acid amin bị khử amin oxy hoá gián tiếp qua glutamat vì nhóm amin của hầu hết acid amin tập trung tạo glutamat trong quá trình trao đổi amin do hoạt tính của enzym glutamat transminase cao. Hoạt tính của glutamat dehydrogenase cũng rất mạnh nên glutamat được khử amin oxy hoá với tốc độ cao và có lợi về mặt năng lượng. Trong khi đó, các enzym L acid amin oxidase xúc tác cho quá trình khử amin oxy hoá của các acid amin có hoạt tính yếu và quá trình này sinh ra chất độc là H_2O_2 .

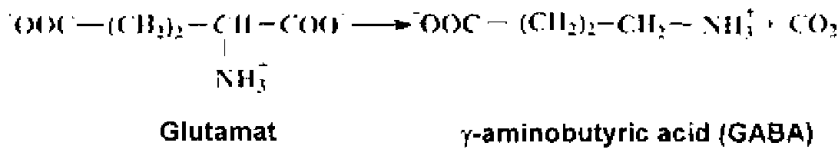


2.1.2. Chuyển hóa của nhóm carboxyl trong acid amin

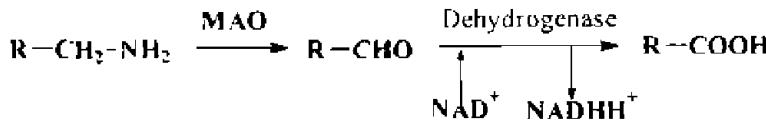
Phản ứng khử carboxyl của acid amin xảy ra dễ dàng ở các mô nhờ enzym decarboxylase, tạo thành các amin. Enzym decarboxylase đặc hiệu cho từng acid amin.



Một số amin có hoạt tính sinh học. Ví dụ: khử carboxyl của glutamat tạo thành γ -amino butyric acid (GABA) - là chất ức chế dẫn truyền thần kinh. Chất này có nhiều trong hệ thần kinh trung ương, đặc biệt ở não. Khử carboxyl của histidin tạo thành histamin - là chất dẫn truyền thần kinh. histamin có ở nhiều mô.



Các amin tiếp tục khử amin oxy hoá nhờ các enzym monoamino oxydase (MAO) hoặc diamino oxydase tạo thành aldehyd, rồi thành acid carboxylic tương ứng.



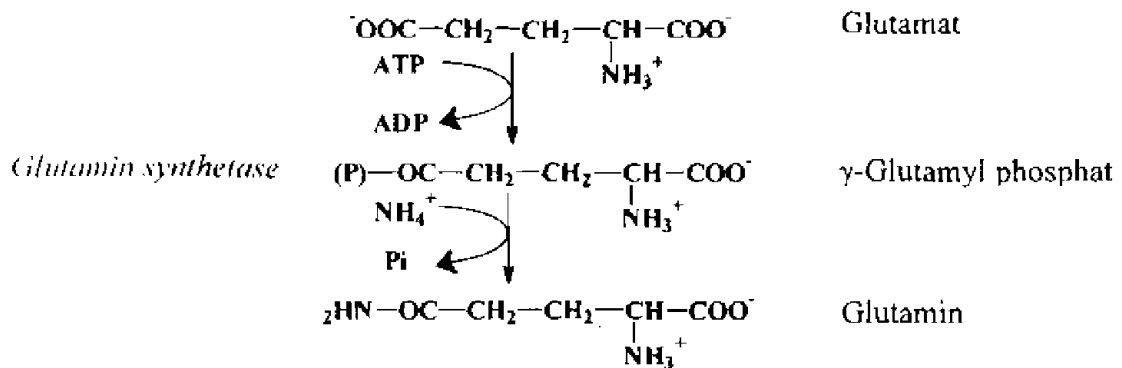
Acid carboxylic tiếp tục thoái hoá đến CO_2 và H_2O (xem phần Thoái hoá acid béo)

2.1.3. Số phận của NH_4^+

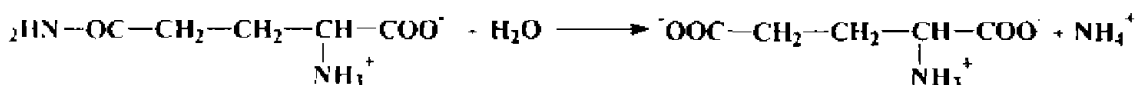
NH_4^+ được sinh ra ở hầu hết các mô và là chất độc đối với cơ thể. Khi NH_4^+ tăng cao trong máu cơ thể bị nhiễm độc và ở trạng thái hôn mê cấp tính do pH của tế bào thay đổi, làm cạn kiệt cơ chất của chu trình acid citric. Bởi vậy, NH_4^+ phải được biến đổi thành chất không độc trước khi được đưa vào máu để tới gan hoặc thận. NH_4^+ được gắn vào glutamat tạo glutamin nhờ enzym glutamin synthetase. Phản ứng qua 2 bước:

Bước 1: Tạo hợp chất trung gian γ -glutamyl phosphat.

Bước 2: Tạo glutamin.



Glutamin là chất trung tính và không độc, dễ dàng qua màng tế bào. Glutamin từ các mô vào máu tuần hoàn rồi đến gan và thận, tại các mô glutamin được thủy phân thành glutamat và NH_4^+ dưới tác dụng của glutaminase ở ty thể tế bào.



Ở thận, NH_4^+ được đào thải theo nước tiểu và góp phần điều hoà thánh bằng acid base của cơ thể.

Ở gan: NH_4^+ được biến đổi thành urê và qua thận, được đào thải theo nước tiểu.

Quá trình tổng hợp urê

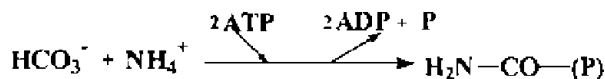
NH_4^+ được biến đổi thành urê qua chu trình urê tại tế bào gan. Nguyên liệu để tổng hợp urê gồm có:

- Một nguyên tử Nitơ lấy từ NH_4^+ tự do.
- Một nguyên tử Nitơ lấy từ aspartat.
- Một nguyên tử Carbon lấy từ CO_2 dưới dạng HCO_3^- .
- Ba phân tử ATP.
- Một phân tử ornitin làm môi.
- Năm enzym xúc tác.

Quá trình tổng hợp urê qua 2 bước:

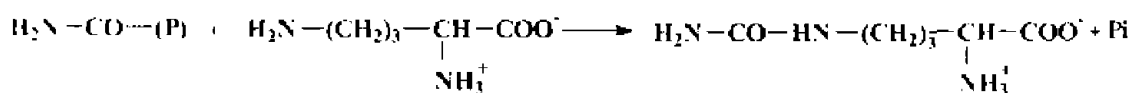
+ *Bước 1:* Tổng hợp carbamyl phosphat.

Phản ứng xảy ra ở ty thể tế bào gan, từ nguyên liệu là HCO_3^- và NH_4^+ nhờ enzym carbamylphosphat synthetase:



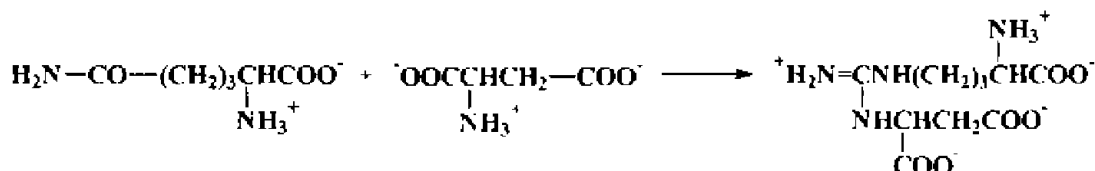
+ *Bước 2:* Gồm 4 phản ứng.

Phản ứng 1: Tạo citrulin từ carbamyl phosphat và ornithin. Phản ứng xảy ra ở ty thể.



Enzym xúc tác cho phản ứng này là ornitin carbamyl transferase. Citrulin được tạo thành từ ty thể ra bào tương phản ứng với aspartat.

Phản ứng 2: Tạo arginosuccinat từ citrulin và aspartat nhờ enzym arginosuccinat synthetase.



Phản ứng 3: Tạo arginin và fumarat từ arginosuccinat, enzym xúc tác cho phản ứng là arginosuccinat lyase.

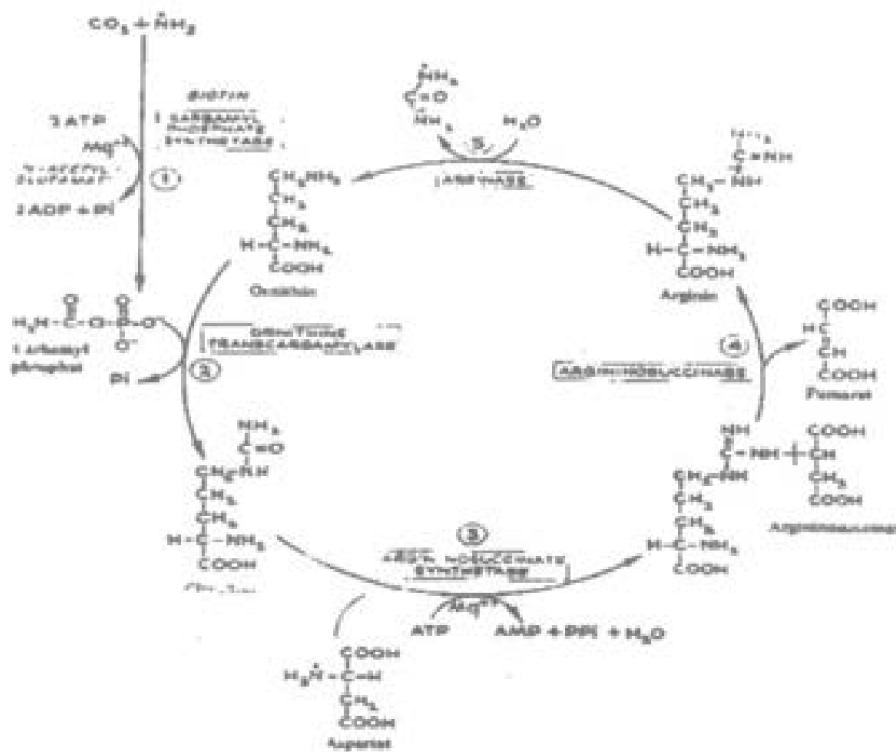


Phản ứng 4: Tạo ure và ornitin từ arginin nhờ enzym là arginase.



Ornitin tạo thành được vận chuyển vào ty thể và sẽ phản ứng với carbamyl phosphat, bắt đầu một chu trình mới.

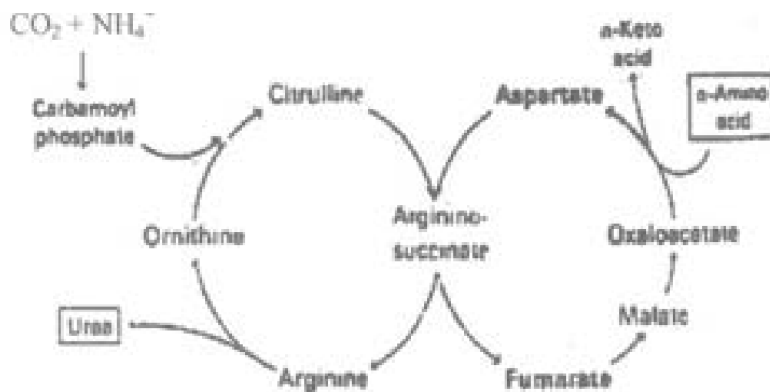
Ure hình thành ở gan, vào máu, tới thận để đào thải. Bình thường, lượng ure trong máu từ 0.2 - 0.4g/L (3.5-7mmol/L), đào thải ra nước tiểu 15 - 20g/24 giờ. Lượng ure thay đổi phụ thuộc vào khẩu phần ăn giàu protein. Định lượng nồng độ ure trong máu giúp chẩn đoán bệnh thận, bệnh gan và các trường hợp nhiễm trùng hoặc nhiễm độc.



Hình 6.4. Chu trình ure

Liên quan giữa chu trình ure và chu trình acid citric:

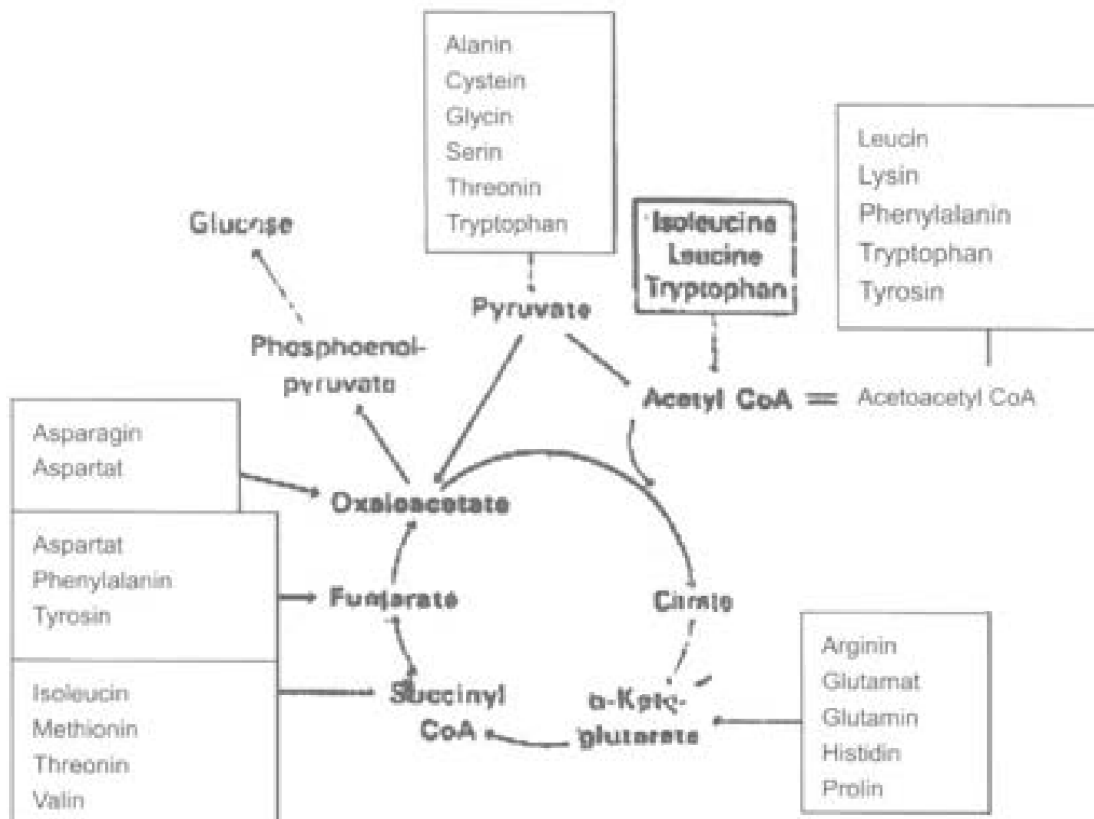
Chu trình ure cung cấp fumarat cho chu trình acid citric. Oxaloacetat trong chu trình acid citric tham gia phản ứng trao đổi amin với glutamat tạo thành Aspartat và α-cetoglutarat. Aspartat phản ứng với citrullin của chu trình ure tạo argininosuccinat.



Hình 6.5. Sự liên quan giữa chu trình urê và chu trình acid citric

2.1.4. Chuyển hoá của khung carbon

Sau khi mất nhóm amin, các acid amin thành các sản phẩm như pyruvat, oxaloacetat, α -cetoglutarat hoặc biến đổi thành acetyl CoA, succinyl CoA. Những sản phẩm này có thể đi vào chu trình acid citric hoặc tiếp tục thoái hoá hoàn toàn đến CO_2 và H_2O , hoặc tổng hợp glucose hoặc tạo thể cetoníc.



Hình 6.6. Số phận khung carbon của các acid amin

– Tổng hợp glucose - các acid amin tạo đường

Ở những bệnh nhân đái tháo đường tụy, khi đưa một số acid amin vào cơ thể sẽ tăng đào thải glucose ra nước tiểu, các acid amin này được gọi là các acid amin cho đường. Đó là 14 acid amin: Gly, Ala, Ser, Thr, Cys, Arg, His, Pro, Glu, Gln, Met, Val, Asp, Asn.

– Tổng hợp thể ceton- acid amin tạo thể ceton

Trên thực nghiệm, một số acid amin khi đưa vào cơ thể làm tăng bài xuất thể ceton ra nước tiểu, các acid amin này được gọi là các acid amin tạo thể ceton. Đó là những acid amin thoái hoá sinh ra khung carbon có thể tạo acetoacetyl CoA và acetyl CoA. Khung carbon của một số acid amin có thể vừa tạo đường vừa tạo thể ceton như: Phe, Tyr, Trp, Ile, Lys.

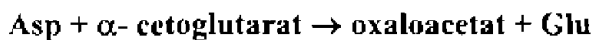
2.2. Sự thoái hóa riêng biệt của các acid amin

– Những acid amin có 3 carbon biến đổi thành pyruvat (Ala, Ser, Cys)

Các acid amin có 3C biến đổi thành Pyr, Pyr tiếp tục chuyển hoá.

– Những acid amin có 4C biến đổi thành oxaloacetat (Asp, Asn)

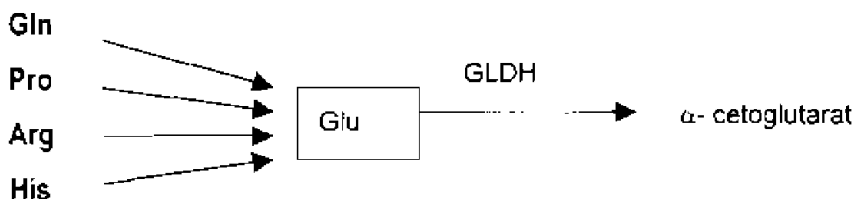
Asp trao đổi amin với α -cetoglutarat thành glutamat, glutamat tiếp tục khử amin oxy hoá.



Asn bị thủy phân bởi asparaginase thành NH_4^+ và Asp, Asp sẽ biến đổi như trên hoặc Asp biến đổi thành fumarat qua chu trình urê.

– Những acid amin có 5C biến đổi thành α -cetoglutarat

Những acid amin này biến đổi thành glu, glu khử amin oxy hoá nhờ GLDH thành α -cetoglutarat.



– Sự biến đổi thành acetyl CoA và acetoacetat của các acid amin mạch nhánh (Leu, Ile, Val).

– Những acid amin thoái hoá thành fumarat và acetoacetat (Phe, Tyr).

3. SỰ TỔNG HỢP CÁC ACID AMIN

Cơ thể người và động vật bậc cao tổng hợp được 12 acid amin trong tổng số 20 loại acid amin thường gặp, đó là những acid amin có thể thay thế được. Các acid amin khác phải được cung cấp từ thức ăn và được gọi là những acid amin không thể thay thế được (những acid amin cần thiết), bao gồm: Val, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Trp, Thr.

Cơ thể tổng hợp được Arg và His nhưng với tốc độ chậm và không đáp ứng đủ nhu cầu phát triển của cơ thể động vật non, được gọi là các acid amin bán cần thiết (cần thiết đối với trẻ em).

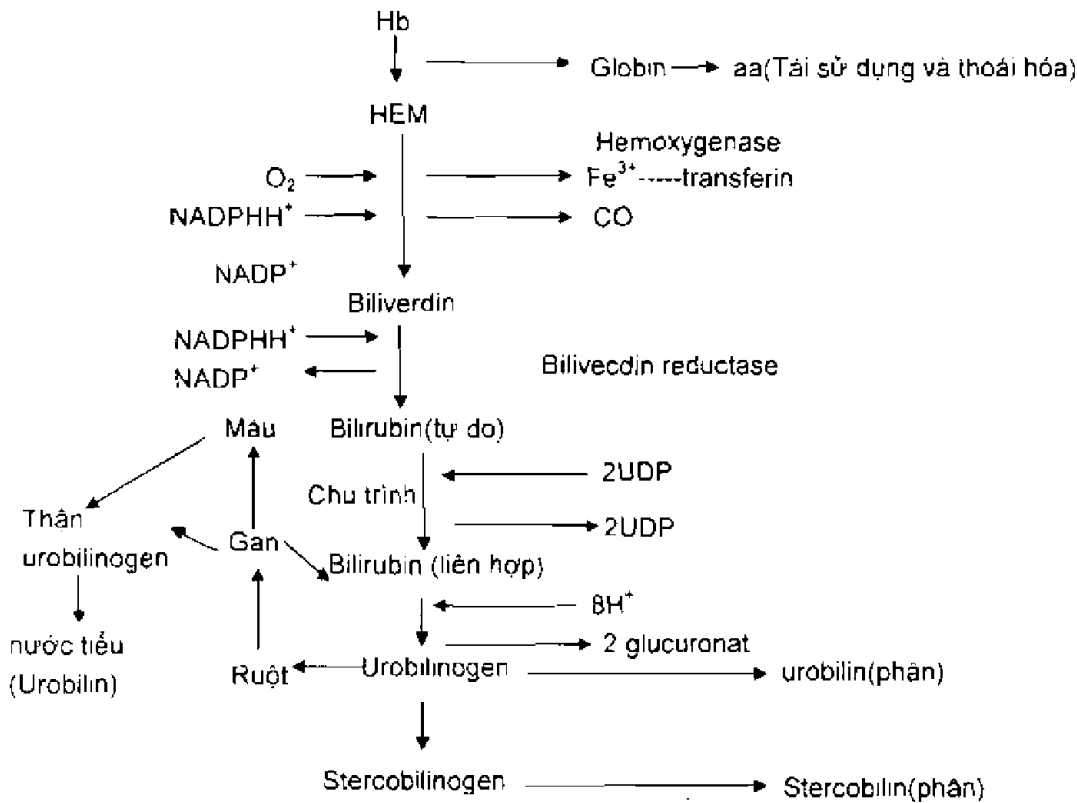
Tổng hợp một số chất có hoạt tính sinh học từ acid amin

Trong cơ thể acid amin là tiền chất để tổng hợp nên một số chất có hoạt tính sinh học. Gly và Succinyl-CoA cần cho tổng hợp porphyrin. Ví dụ: hormon T_3 , T_4 của tuyến giáp và epinephrin, nor-epinephrin của tuỷ thượng thận được tổng hợp từ Phe hoặc Tyr.

Glutathion là một tripeptid gồm Glu - Cys - Gly có chức năng chống oxy hoá bảo vệ màng, đặc biệt màng hồng cầu.

4. CHUYỂN HOÁ HEMOGLOBIN

4.1. Sự thoái hoá hemoglobin



Hình 6.7. Sự thoái hoá hemoglobin

Hemoglobin chiếm 34% tổng lượng protein trong hồng cầu. Đời sống trung bình của hồng cầu vào khoảng 120 ngày. Hồng cầu già bị phá huỷ ở lách, giải phóng hemoglobin. Bình thường, khoảng 90% lượng hemoglobin được thoái hoá trong tổ chức liên võng, ngoài hệ thống tuần hoàn. Hemoglobin bị thủy phân giải phóng globin và hem. Globin tiếp tục bị thủy phân thành các acid amin. Những acid amin này được sử dụng để tổng hợp protein và một phần sẽ bị thoái hóa. Hem được mở vòng ở vị trí

carbon α với sự tham gia của enzym hemoxygenase và thoái hóa thành biliverdin có màu xanh. Ở một số loài động vật như chim và bò sát, sự thoái hoá hemoglobin tạo ra biliverdin, rồi xuống ruột và đào thải ra phân. Ở người và một số động vật khác, biliverdin tiếp tục bị khử thành bilirubin nhờ enzym biliverdin reductase.

Bilirubin tạo thành không tan trong nước, có ái lực cao với lipid và albumin của huyết thanh. Do có ái lực cao với lipid màng nên sự kết hợp của bilirubin với lipid màng gây hư hại chức năng màng tế bào, đặc biệt của hệ thống thần kinh. Bilirubin được vận chuyển vào máu và kết hợp với albumin của huyết thanh. Tại gan bilirubin được tách ra nhanh chóng khỏi albumin huyết thanh, bilirubin kết hợp với acid glucuronic tạo thành bilirubin liên hợp dưới tác dụng của enzym UDP-glucuronyl transferase. Bilirubin liên hợp được bài tiết vào đường dẫn mật và dự trữ trong túi mật, là thành phần chính của sắc tố mật. Trong hội chứng Gilberts, bilirubin kết hợp chặt chẽ với albumin của huyết thanh và không thể tách ra để chuyển hoá thành bilirubin liên hợp.

Bilirubin liên hợp từ túi mật xuống ruột, nhờ các enzym của vi khuẩn đường ruột thủy phân giải phóng acid glucuronic và bilirubin bị oxy hoá thành urobilinogen. Urobilinogen tiếp tục oxy hoá thành stercobilinogen. Hai sắc tố này đào thải ra phân và bị khử thành urobilin và stercobilin, tạo cho phân có màu vàng. Khoảng 20% urobilinogen và stercobilinogen được tái hấp thu qua tĩnh mạch cửa về gan, tái tạo lại bilirubin. Quá trình này gọi chu trình gan - ruột. Một phần sắc tố mật bị lọc qua thận và đào thải ra nước tiểu, rồi bị khử thành urobilin và stercobilin, tạo ra màu của nước tiểu.

Trong những ngày đầu sau khi được sinh ra, trẻ sơ sinh bị thiếu các enzym của vi khuẩn đường ruột nên bilirubin không bị khử ở ruột mà tự oxy hoá thành biliverdin.

Xác định nồng độ bilirubin tự do và bilirubin liên hợp trong máu đã được sử dụng để chẩn đoán các bệnh về gan-mật.

Ý nghĩa lâm sàng

Lượng bilirubin trong huyết thanh là kết quả của sự cân bằng giữa quá trình hình thành bilirubin do thoái hoá hemoglobin và khả năng liên hợp bilirubin của gan. Người bình thường, bilirubin toàn phần dưới 1mg% ($< 17 \mu\text{mol/L}$), trong đó dạng tự do là 0,8 mg% ($\leq 12,7 \mu\text{mol/L}$) và dạng liên hợp dưới 0,2mg% ($< 4,3 \mu\text{mol/L}$). Sự tăng bilirubin toàn phần trong huyết thanh gây ra vàng da (jaundice). Những nguyên nhân của vàng da có thể chia thành 3 nhóm chính: vàng da trước gan, vàng da tại gan và vàng da sau gan.

- Vàng da trước gan

Do tăng bilirubin toàn phần, nguyên nhân do tan máu (hemolysis) quá nhiều. Tan máu có thể do di truyền hoặc tan máu mắc phải.

+ Tan máu mắc phải hay gặp trong truyền nhầm nhóm máu, do hoá chất, do một vài loại ung thư hoặc do dùng thuốc gây tan máu.

+ Tan máu di truyền do những nguyên nhân gây xuất hiện nhiều hồng cầu không bình thường, tăng tốc độ phá huỷ hồng cầu trong tủy xương, tăng giải phóng bilirubin từ tủy xương và rất ít hồng cầu từ tủy xương vào máu tuần hoàn. Một nguyên nhân khác có thể do tăng phá huỷ các thành phần hem không phải của hemoglobin ở gan và một số mô khác.

+ Vàng da ở trẻ sơ sinh: Bilirubin toàn phần huyết thanh trên 15mg% xuất hiện vài ngày sau sinh hoặc ở mức trên 10mg% sau khi sinh hai tuần. Nguyên nhân chính của loại vàng da này do gan của trẻ chưa hoàn thiện gây thiếu hụt tạm thời enzym glucuronyltransferase. Ở trẻ bình thường, bilirubin huyết thanh tăng trong hai hoặc ba ngày sau sinh nhưng sẽ giảm nhanh và trở về bình thường trong vòng bảy tuần. Khi nồng độ bilirubin cao dai dẳng trên hai tuần hoặc tiếp tục tăng trên 15mg% có thể nghi ngờ các bệnh lý như sự bất đồng nhóm máu Rh của mẹ và con,...

- *Vàng da tại gan*

+ Vàng da do khuyết tật sự vận chuyển bilirubin vào tế bào gan, gây tăng bilirubin tự do (hội chứng Crigler-Najar); hoặc do thiếu hụt enzym liên hợp glucuronyl transferase (bệnh Gilberts).

+ Vàng da xuất hiện khi tế bào gan bị huỷ hoại. Trong vàng da này, bilirubin liên hợp tăng nhiều hơn bilirubin tự do, gặp trong hội chứng Rotor, viêm gan do virus, do gan bị nhiễm độc và do khối u gan.

- *Vàng da sau gan*

Vàng da sau gan (vàng da do tắc mật): do những nguyên nhân gây cản trở mật xuống ruột; phổ biến nhất là sỏi đường mật, u đầu tụy hoặc u các cơ quan khác chèn vào đường mật. Vàng da sau gan gây tăng bilirubin liên hợp là chủ yếu. Lượng bilirubin xuống ruột giảm, phân bạc màu, nhưng xuất hiện nhiều bilirubin trong nước tiểu và nước tiểu có màu vàng đậm. Trong những trường hợp tắc mật kéo dài, gan có thể bị tổn thương, khả năng tạo bilirubin liên hợp giảm, bilirubin liên hợp có thể tăng nhưng không cao như trong trường hợp vàng da sau gan với chức năng gan bình thường.

4.2. Tổng hợp hemoglobin

Quá trình tổng hợp hemoglobin ở hồng cầu chưa trưởng thành trong tuỷ xương; phụ thuộc vào sự cung cấp sắt, tổng hợp hem và tổng hợp globin.

4.2.1. Tổng hợp hem

Tất cả các tế bào chứa hemoprotein đều có thể tổng hợp được hem nhưng sự tổng hợp hem xảy ra mạnh ở gan và tuỷ xương. Quá trình xảy ra ở ty thể và bào tương của tế bào qua 8 bước; nguyên liệu là sắt, succinyl CoA và glycin với sự tham gia của nhiều enzym.

Sự thiếu hụt các enzym tham gia tổng hợp hem do di truyền hay mắc phải gây ứ đọng các sản phẩm của quá trình chuyển hoá porphyrin (tiền chất tổng hợp hem) trong tuỷ xương hay trong gan gây ra bệnh porphyria. Tình trạng của bệnh tương ứng với sự thiếu hụt enzym. Bệnh lý porphyria do rối loạn tổng hợp hem làm tăng các sản phẩm chuyển hoá trung gian trong máu, trong nước tiểu và trong phân.

4.2.2. Sự tổng hợp globin

Sự tổng hợp globin theo cơ chế tổng hợp protein ở bào tương. Hem từ ty thể ra bào tương kết hợp với globin tạo thành hemoglobin. Những gen mã hoá cho những chuỗi polypeptid của hemoglobin được sắp xếp trên hai nhiễm sắc thể. Ở người, gen mã

hoá cho chuỗi α nằm trên nhiễm sắc thể 16, gen mã hoá cho chuỗi không phải là α sắp xếp trên nhiễm sắc thể 11.

Sự tổng hợp globin có thể gặp những sai sót về chất lượng các chuỗi polypeptid của phân tử globin gây nên các bệnh lý hemoglobin. Những sai sót về số lượng hay tỷ lệ của các chuỗi polypeptid trong phân tử globin gây nên các bệnh thalassemia.

Bệnh lý hemoglobin là sự sai sót một acid amin trong chuỗi globin, có thể trên chuỗi α hoặc trên chuỗi β . Những sai sót này gây ra bất thường về cấu trúc dẫn đến thay đổi tính chất của Hb (ví dụ: làm giảm hoặc mất khả năng vận chuyển oxy của hemoglobin), tạo ra các hemoglobin bệnh lý: HbC, HbD, HbE, HbS. Đây là bệnh di truyền và có sự phân bố khác nhau theo vùng địa lý. Ví dụ HbS có tỉ lệ cao ở châu Phi và Nam Mỹ, do sự thay thế 1 acid amin trên chuỗi $\beta^{6 \text{ glu} \rightarrow \text{val}}$, HbC do sự thay thế 1 acid amin trên chuỗi $\beta^{6 \text{ glu} \rightarrow \text{lys}}$.

Bệnh thalassemia do sai sót trong sự hình thành các chuỗi polypeptid của phân tử globin. Sự tạo thành chuỗi globin không cân bằng gây ra hồng cầu nhỏ và nhược sắc, đôi khi làm biến dạng hồng cầu. Thalassemia là bệnh di truyền trội rất phổ biến và phân bố rộng rãi trên thế giới. Có 2 typ thalassemia: (1) α -thalassemia là do giảm hoặc không có sự tạo thành chuỗi α ; (2) β -thalassemia là do giảm hoặc không có sự tạo thành chuỗi β .

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày quá trình trao đổi amin và quá trình khử amin oxy hoá.
2. Trình bày mối liên quan giữa sự trao đổi amin và sự khử amin oxy hoá.
3. Trình bày quá trình tạo ure.
4. Trình bày mối liên quan giữa chu trình ure và chu trình acid citric.
5. Trình bày sự thoái hoá hemoglobin và giải thích các hiện tượng vàng da.

Chương VII

ACID NUCLEIC VÀ SINH TỔNG HỢP PROTEIN

PHẦN I: ACID NUCLEIC

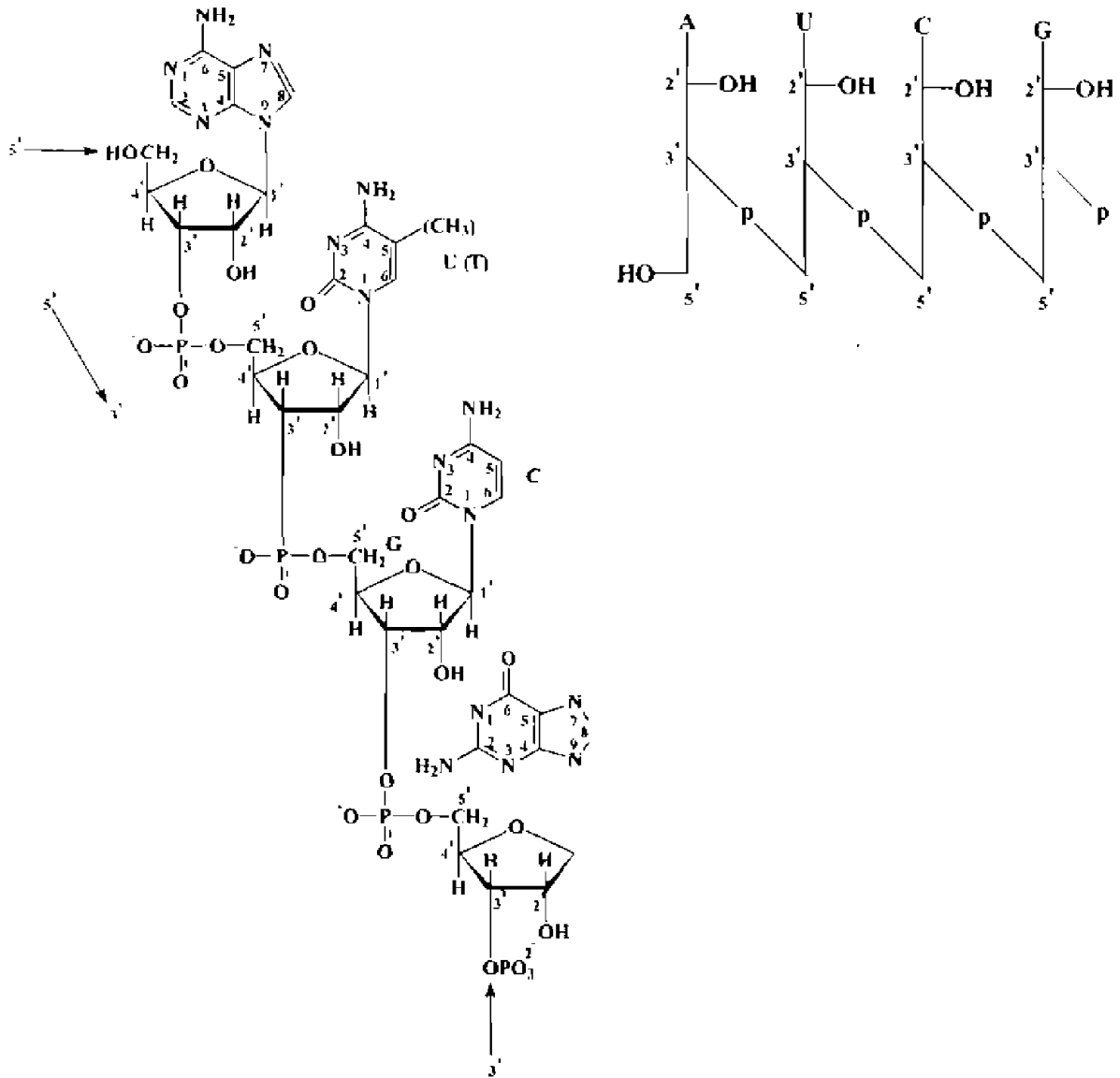
MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được cấu tạo và cấu trúc của acid nucleic.
2. Trình bày được cấu trúc và chức năng của các loại RNA.
3. Trình bày được sự thoái hóa của acid nucleic và base nhân purin.

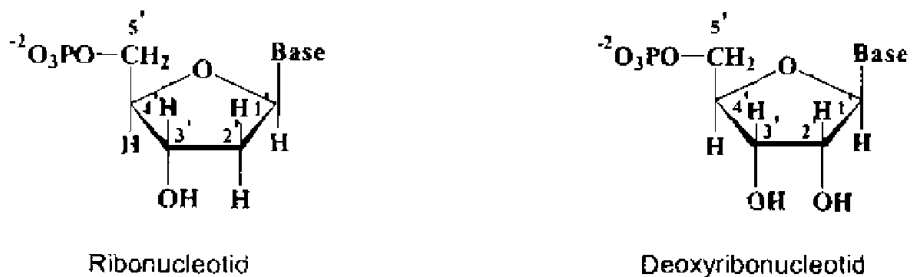
Nucleotid là những hợp chất sinh học tham gia vào nhiều các quá trình chuyển hóa của tế bào. Chúng là phương tiện dự trữ và vận chuyển năng lượng, là sự đáp ứng hóa học của tế bào đối với các hormon và các chất kích thích ở khoảng gian bào, là thành phần cấu trúc của các coenzym hay các chất chuyển hoá trung gian. Song vai trò quan trọng nhất của nucleotid chính là thành phần cấu tạo nên các acid nucleic: deoxyribonucleic acid (DNA) và ribonucleic acid (RNA) - cơ sở vật chất của thông tin di truyền.

1. THÀNH PHẦN HÓA HỌC CỦA NUCLEIC ACID

Cấu trúc hóa học của acid nucleic được Phoebus Levine và Alexander Todd đưa ra trong những năm đầu của thập kỷ 50. Acid nucleic là các chuỗi polyme của nucleotid trong đó có cầu nối phosphat ở vị trí 3' và 5' của hai phân tử đường liền tiếp.



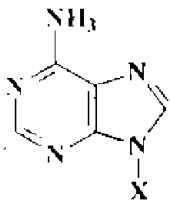
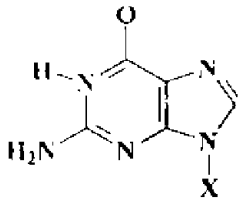
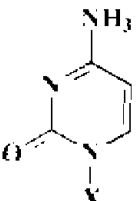
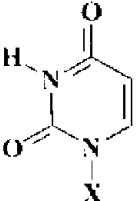
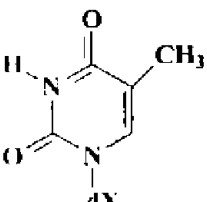
Hình 7.1: Mô hình cấu trúc của một tetranucleotid



Hình 7.2: Cấu trúc hóa học của (a) ribonucleotid và (b) deoxyribonucleotid

Phân tử DNA là chuỗi xoắn kép, có lượng cân bằng các gốc adenin và thymin (A = T) cũng như guanin và cytosin (G = C). Phân tử RNA thường là chuỗi xoắn đơn, ngoại trừ RNA của một số virus có cấu trúc xoắn kép. DNA của một số virus lại có cấu trúc xoắn đơn; tuy nhiên, khi các phân tử DNA này xâm nhập vào trong tế bào chủ và nhân lên, nó sẽ hình thành cấu trúc xoắn kép.

Bảng 7.1: Tên gọi và cách viết tắt của các base nitơ, nucleosid và nucleotid

Base Formula	Base X - H	Nucleosid X - ribose	Nucleotid X - ribose phosphat
	Adenin Ade A	Adenosin Ado A	Adenylic acid Adenosin monophosphat AMP
	Guanin Gua G	Guanosin Guo G	Guanylic acid Guanosin monophosphat GMP
	Cytosin Cyt C	Cytidin Cyd C	Cytidylic acid Cytidin monophosphat CMP
	Uracil Ura U	Uridin Urd U	Uridylic acid Uridin monophosphat UMP
	Thymin Thy T	Deoxythymidin dThd dT	Deoxythymidylic acid Deoxythymidin monophosphat TMP

RNA dễ dàng bị thủy phân trong môi trường kiềm để tạo ra một hỗn hợp các 2' và 3' nucleotid, trong khi DNA vì không có nhóm 2'-OH nên bền vững trong môi trường kiềm. Do vậy DNA rất bền vững so với RNA.

Nucleotid là este phosphat của pentose, trong đó base nitơ liên kết với C1 của pentose. Trong ribonucleotid, pentose là D-ribose, trong deoxyribonucleotid (hay còn gọi là deoxynucleotid) pentose là 2'-deoxy-D-ribose. Góc phosphat có thể gắn ở vị trí C3' hoặc C5' của nguyên tử pentose để tạo hoặc 3'-nucleotid hoặc 5'-nucleotid. Phức hợp trên nếu không có gốc phosphat được gọi là nucleosid.

2. DEOXYRIBONUCLEIC ACID (DNA)

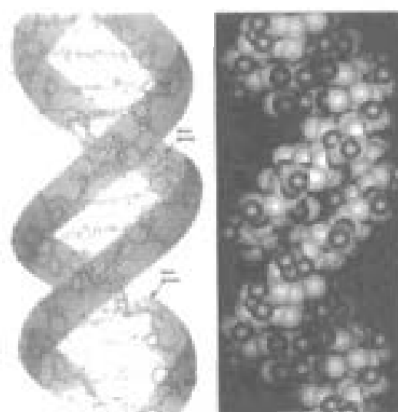
Việc phát minh ra cấu trúc xoắn kép của DNA bởi James Watson và Francis Crick năm 1953 đã khai sinh ra ngành Sinh học phân tử hiện đại. Ngày nay, người ta nhận thấy rằng DNA và RNA tồn tại ở một vài dạng cấu trúc xoắn kép khác nhau phụ thuộc vào nhiều yếu tố như: độ ẩm, các cation hay trình tự các base.

2.1. Cấu trúc Watson-Crick: B-DNA

Cấu trúc này có các đặc điểm sau:

Bao gồm hai chuỗi polynucleotid xoắn vận xung quanh một trục theo hai chiều ngược nhau theo quy tắc bàn tay phải với đường kính vòng xoắn khoảng 20 Å. Cấu trúc xoắn vận của hai chuỗi polynucleotid tạo cho DNA có một cấu trúc bền, hai chuỗi không thể tách rời khỏi nhau nếu như không được mở xoắn. Trục xoắn là các base còn các chuỗi đường-phosphat thì cuộn xung quanh.

Mặt phẳng của các base hầu như vuông góc với trục xoắn ốc. Mỗi base của chuỗi này liên kết với base của chuỗi kia bằng liên kết hydro theo nguyên tắc bổ sung. Trong đó guanin và cytosin liên kết với nhau bằng 3 liên kết hydro (G = C), còn adenin và thymine liên kết với nhau bằng 2 liên kết hydro (A = T). Do vậy mà trật tự các base ở chuỗi thứ nhất bổ sung với trật tự các base ở chuỗi thứ 2.



Hình 7.3: Mô hình mô phỏng cấu trúc B-DNA

Mỗi một chu kỳ xoắn B-DNA lý tưởng gồm có 10 đôi base có độ dốc là 34 Å. Trong đó mỗi base cách nhau 34 Å.

2.2. Các dạng cấu trúc xoắn khác của acid nucleic

– **Dạng A-DNA:** Cấu trúc A-DNA rộng hơn, vòng xoắn theo quy tắc bàn tay phải từ phải qua trái dẹt hơn so với cấu trúc B-DNA. Một chu kỳ xoắn của A-DNA có 11 đôi base có độ dốc là 28 Å. Cấu trúc này được thấy ở dạng bào tử của vi khuẩn Gram dương. Đây là cơ chế tự bảo vệ của vi khuẩn vì DNA ở dạng này bền vững với tia cực tím.

– **Dạng Z-DNA:** Có cấu trúc xoắn theo quy tắc bàn tay trái. Mỗi chu kỳ xoắn có 12 đôi base với độ dốc là 45 Å. Chức năng sinh học của dạng Z-DNA chưa được khẳng định song có giả thuyết cho rằng có sự biến đổi thuận nghịch từ cấu trúc B-DNA sang Z-DNA trong một số điều kiện nhất định.

3. RIBONUCLEIC ACID (RNA)

3.1. Cấu trúc RNA

Cũng như DNA, liên kết chính trong RNA là liên kết 3', 5' phosphodiester. RNA là một chuỗi nucleotid xoắn đơn, cấu trúc bậc 2 do sự xoắn kép của hai đoạn bổ sung nhau trên phân tử RNA. Ngoài ra RNA cũng có cấu trúc bậc 3 do phân tử RNA tồn tại nhiều liên kết hydro.

3.2. Các loại RNA

– **RNA vận chuyển (tRNA)**, chiếm khoảng 15% tổng số RNA của tế bào. tRNA có hai chức năng và do gốc OH ở đầu 3' của bộ ba CCA-OH không tham gia xoắn kép và bộ ba đối mã đảm nhiệm:

+ Hoạt hóa acid amin để phân tử này dễ dàng tạo liên kết peptid và vận chuyển acid amin này đến vị trí tổng hợp protein.

+ Nhận biết mã trên phân tử mRNA.

Mỗi một tRNA có khả năng vận chuyển một acid amin song một số acid amin lại có hai tRNA. tRNA có chiều dài khoảng từ 65 đến 110 ribonucleotid và có cấu trúc chung hình lá chẻ ba với nhiều vùng chức năng khác nhau.

– **RNA ribosom (rRNA)**, chiếm khoảng 80% tổng số RNA của tế bào. rRNA có nhiều loại khác nhau về trọng lượng phân tử và cấu trúc phức tạp.

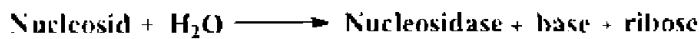
– **RNA thông tin (mRNA)**, chiếm khoảng 5% tổng số RNA của tế bào. mRNA là chất trực tiếp mang thông tin di truyền từ nhân đến ribosom ở bào tương.

4. CHUYỂN HÓA NUCLEOTID

4.1. Thoái hóa

Acid nucleic trong thức ăn không bị phá hủy bởi môi trường acid ở dạ dày và chỉ bị thoái hóa chủ yếu ở tá tràng bởi các nuclease của tụy và các phosphodiesterase của ruột non. Các sản phẩm này không qua được màng tế bào mà tiếp tục bị thủy phân tạo thành các nucleosid với sự xúc tác của các enzym nucleotidase đặc hiệu nhóm và các

phosphatase. Các nucleosid có thể được hấp thu tự do qua thành ruột hoặc tiếp tục thoái hóa để tạo các base tự do, ribose hoặc ribose-1-phosphat nhờ các enzym nucleosidase và nucleoside phosphorylase:



Các acid nucleic trong tế bào thường xuyên bị thoái hóa và quá trình đó nằm trong sự biến đổi liên tục của tất cả các bộ phận cấu thành tế bào.

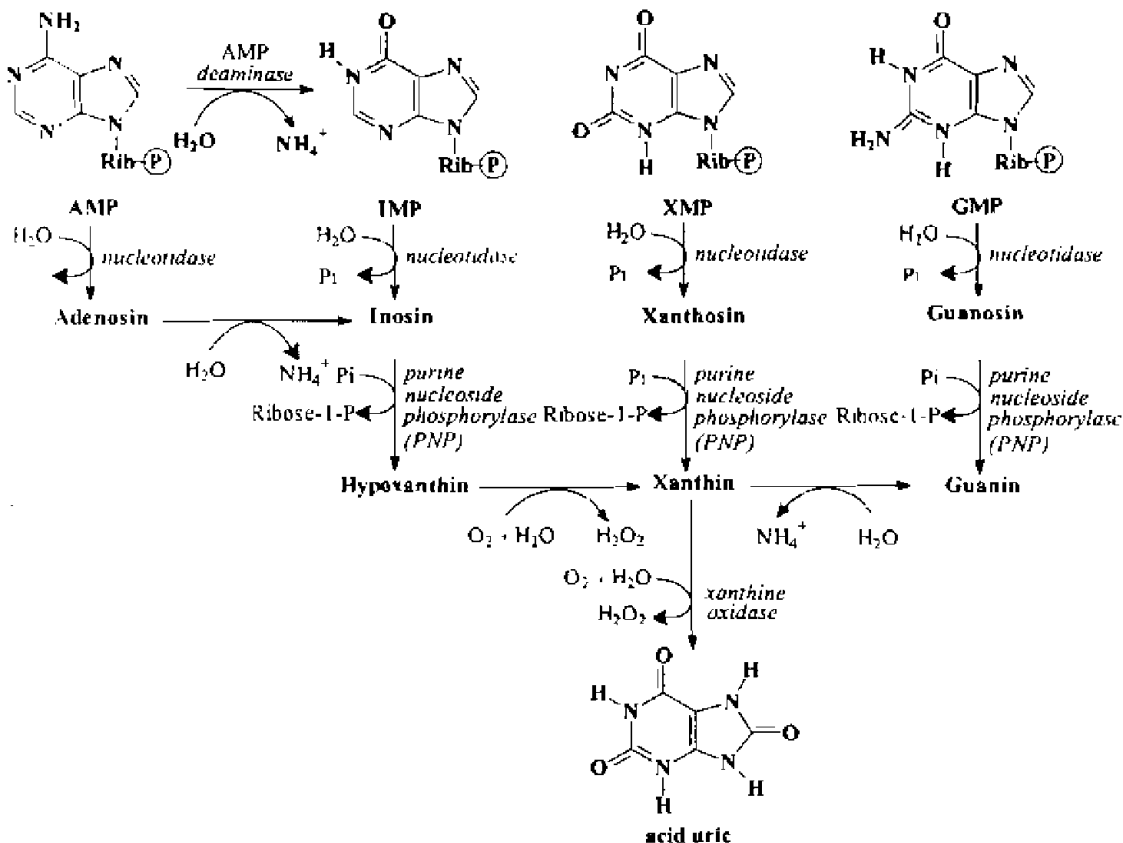
4.1.1. Thoái hóa của purin nucleotid

Khởi đầu của quá trình thoái hóa là phản ứng thủy phân gốc phosphat dưới tác dụng của 5'nucleotidase.

Sau khi bị thủy phân gốc phosphat, adenylat (adenosin nucleotid) tạo thành adenosin. Adenosin tiếp tục bị khử amin thành inosin với sự xúc tác của adenosine deaminase để tạo thành inosin. Inosin bị thủy phân giải phóng hypoxanthin và ribose-1-P dưới tác dụng của nucleosidase. Hypoxanthin oxy hóa thành xanthin rồi thành acid uric với tác dụng của xanthine oxydase.

Guanylat (guanosin nucleotid) trước hết bị thủy phân tạo thành guanosin cũng dưới tác dụng của 5'nucleotidase. Guanosin tiếp tục bị thủy phân giải phóng guanin tự do và ribose-1-P với sự xúc tác của nucleosidase. Guanin lại bị khử amin để tạo thành xanthin nhờ enzym xanthin deaminase. Sau đó xanthin bị oxy hóa tạo acid uric với sự tham gia của xanthine oxydase.

Ở người, sản phẩm thoái hóa cuối cùng của base purin là acid uric. Nồng độ acid uric trong máu người bình thường là 2,2-8 mg/dL (130-480 mmol/L). Lượng acid uric trong nước tiểu khoảng 0,3-0,8 g/24 giờ và thay đổi theo chế độ ăn. Trong bệnh Gout (bệnh Thống phong) và bệnh tăng bạch cầu, lượng acid uric trong máu có thể tăng tới 7-8 g/dL có sự lắng đọng urat tại một số tổ chức như sụn, bao gân, túi nhày của các khớp, đôi khi cả ở thận và cơ. Bệnh Gout thường gặp ở nam giới và liên quan đến thói quen ăn uống quá nhiều. Nguyên nhân thường gặp nhất của bệnh là do thương tổn quá trình bài tiết acid uric, rối loạn chuyển hóa (hội chứng Lesch-Nyhan hay von Gierke). Bệnh Gout có thể được điều trị bằng cách phối hợp giữa điều chỉnh chế độ ăn kết hợp với dùng thuốc. Các thuốc điều trị dựa trên nguyên tắc ức chế enzym xanthine oxydase. Khi enzym này bị ức chế, sản phẩm chuyển hóa của base purin sẽ là xanthin và hypoxanthin. Hai chất này dễ tan trong nước hơn acid uric và dễ dàng đào thải qua nước tiểu.



Hình 7.4. Con đường thoái hóa của purin nucleotid

Ở chim, bò sát, côn trùng, sản phẩm thoái hóa cuối cùng của base purin cũng là acid uric. Song ở một số động vật có xương sống khác, acid uric bị thoái hóa tiếp tục thành allantoin với sự xúc tác của enzym là urat oxydase. Ở loài cá có xương, sản phẩm cuối cùng là allantoin do allantoin được gắn thêm một phân tử nước dưới tác dụng của enzym là allantoinase. Ở động vật lưỡng cư và những loài cá sụn, sản phẩm cuối cùng là urê do tác dụng của allantoinase thủy phân allantoin thành glyoxylat và urê. Ở những động vật biển không có xương sống, sản phẩm cuối cùng là NH_4^+ do urê bị thủy phân thành CO_2 và NH_4^+ với sự xúc tác của urease.

4.1.2. Thoái hóa pyrimidin nucleotid

Trong các tế bào của động vật pyrimidin nucleotid được thoái hóa thành các đơn vị cấu tạo. Giống như quá trình thoái hóa các purin nucleotid, các phản ứng thoái hóa pyrimidin nucleotid lần lượt là khử phosphoryl hóa, khử amin hóa và chặt đứt liên kết glycosidic. Uracil và thymine tiếp tục bị thoái hóa ở gan qua quá trình khử thay vì là quá trình oxy hóa như quá trình chuyển hóa purin.

4.2. Tổng hợp

Có hai con đường tổng hợp nucleotid là con đường tân tạo và con đường tận dụng.

4.2.1. Con đường tân tạo

Tổng hợp purin ribonucleotid

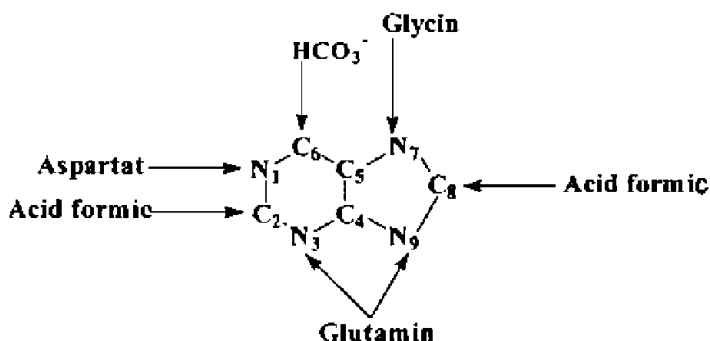
Bằng các nghiên cứu thực nghiệm sử dụng các chất ghi dấu đồng vị phóng xạ ^{14}C , ^{15}N các nhà khoa học đã xác định được nguồn gốc các nguyên tử trong nhân purin.

N_1 có nguồn gốc từ acid aspartic

C_2 và C_8 có nguồn gốc từ acid formic

N_3 và N_9 có nguồn gốc từ glutamin

C_4 , C_5 và N_7 có nguồn gốc từ glycine, C_6 có nguồn gốc từ CO_2



Hình 7.5. Nguồn gốc các nguyên tử trong vòng purin

Qua 4 giai đoạn, các base purin như adenin và guanin được hình thành đồng thời với sự tổng hợp nucleosid monophosphat tương ứng là AMP và GMP.

Sự tổng hợp các purin nucleotid được điều hòa bởi cơ chế điều hòa ngược trong đó nồng độ các purin nucleotid được tạo thành ức chế lại các enzym tham gia phản ứng tổng hợp.

Tổng hợp pyrimidin ribonucleotid

Khác với sự tổng hợp của purin nucleotid, quá trình này đơn giản hơn; nhân pyrimidin được hình thành trước, sau đó mới tạo nên pyrimidin nucleotid.

Tổng hợp deoxyribonucleotid

Thay vì được tổng hợp trực tiếp từ nguyên liệu ban đầu, các deoxyribonucleotid được tổng hợp từ các ribonucleotid tương ứng thông qua quá trình khử oxy ở vị trí C_2 .

4.2.2. Con đường tận dụng

Trong con đường này các base purin và pyrimidin được tổng hợp trong tế bào từ các sản phẩm chuyển hóa trung gian của quá trình thoái hóa. Con đường này hoàn toàn khác so với con đường tân tạo.

5. CHUYỂN HÓA ACID NUCLEIC

Tất cả các tế bào của cơ thể sống đều có khả năng tự tổng hợp acid nucleic cần thiết cho mình và không yêu cầu phải bổ sung acid nucleic trong thức ăn. Vì vậy hàm

lượng acid nucleic trong thức ăn không có ý nghĩa quan trọng đối với cơ thể. Trong tế bào, sự đổi mới của DNA chậm hơn nhiều so với RNA. Sự đổi mới của DNA xảy ra ở những tế bào đang phân chia và phát triển, còn lượng RNA thì lại phụ thuộc vào tốc độ sinh tổng hợp protein.

5.1. Thoái hóa của acid nucleic

5.1.1. Thoái hóa DNA: Các nuclease thủy phân liên kết phosphodiester trong DNA còn có tên gọi là deoxyribonuclease gồm hai loại: exonuclease và endonuclease.

– Exonuclease là enzym thủy phân không chọn lọc. Enzym này cắt một nucleotid ở đầu 5' hoặc đầu 3' để tạo ra một oligonucleotid ngắn hơn.

– Endonuclease là enzym thủy phân liên kết phosphodiester ở giữa chuỗi polynucleotid.

5.1.2. Thoái hóa RNA: Thời gian bán hủy của các RNA rất khác nhau. Các nuclease thủy phân liên kết phosphodiester trong RNA được gọi là ribonuclease và cũng gồm hai loại là exonuclease và endonuclease.

– Exonuclease: Cho đến nay, có nhiều loại RNA exonuclease đã được tinh chế, ví dụ như: RNA II có tác dụng thủy phân chuỗi đơn RNA theo chiều từ 3' → 5' và sản phẩm thủy phân là các ribonucleotid-5'-phosphat. Trong khi enzym RNase V có tác dụng thủy phân chuỗi đơn RNA theo chiều 5' → 3' và sản phẩm cũng là các ribonucleotid-5'-phosphat.

– Endonuclease tạo sản phẩm là 5'-phosphat: Trong nhóm này có RNase I kiềm thủy phân các liên kết phosphodiester bất kỳ tạo sản phẩm thủy phân là ribonucleosid-5'-P. RNase P có tác dụng trên các tiền phân tử RNA để tạo thành RNA hoàn thiện và các mảnh oligonucleotid. RNase H có tác dụng đặc hiệu với phân tử lai RNA-DNA, và sản phẩm thủy phân là chuỗi DNA đơn và các nucleosid-5'-monophosphat.

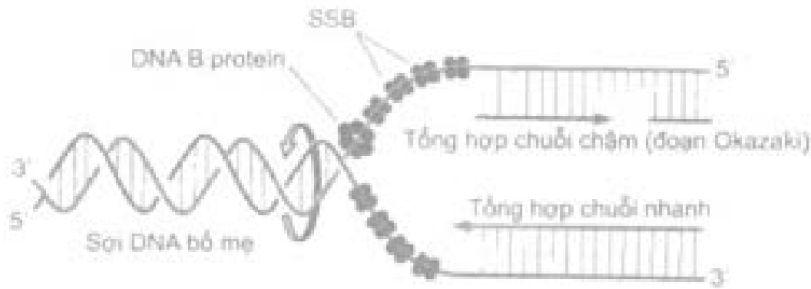
Với sự phối hợp của các exonuclease và endonuclease, các acid nucleic sẽ bị thủy phân tạo sản phẩm là các oligonucleotid ngắn và các mononucleotid. Các mononucleotid này hoặc được tận dụng để tổng hợp các polynucleotid theo con đường tận dụng, hoặc được thoái hóa tiếp tục để tạo sản phẩm cuối cùng.

5.2. Tổng hợp DNA

Quá trình tổng hợp DNA còn được gọi là quá trình tái bản (replication). Đây là một quá trình bảo tồn thông tin di truyền cho thế hệ sau.

Theo giả thiết của Watson và Crick, mỗi chuỗi DNA được sử dụng như một khuôn để tổng hợp những chuỗi DNA mới theo nguyên tắc bổ sung. Sự tái bản trước hết được khu trú ở một vùng và sau đó di chuyển dọc theo chiều dài của chuỗi DNA song song với sự mở xoắn kép. Vùng này có cấu trúc hình chữ Y nên được gọi là chạc ba tái bản của DNA. Tại vị trí này hai sợi DNA mới được tổng hợp với sự xúc tác của hệ thống đa enzym. Trong đó một sợi được tổng hợp liên tục (chuỗi nhanh) còn sợi kia được tổng hợp ngắt quãng (chuỗi chậm) trên khuôn mẫu của mỗi sợi DNA mẹ. Quá

trình tổng hợp chuỗi chậm tạo nên các đoạn Okazaki. Kết thúc quá trình tổng hợp, các đoạn Okazaki này được nối với nhau nhờ sự xúc tác của enzym DNA ligase.



Hình 7.6. Quá trình tái bản của DNA

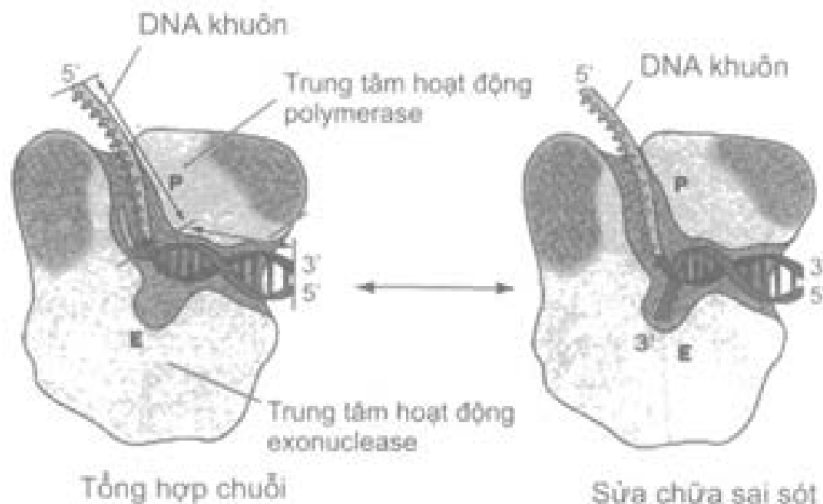
5.2.1. Các enzym tham gia quá trình tổng hợp DNA

- DNA helicase, protein gắn với chuỗi đơn (SSB): DNA helicase là enzym mở xoắn kép bao gồm DnaB protein có tác dụng tách hai chuỗi xoắn kép DNA bằng cách trượt dọc theo chiều dài của chuỗi DNA mẹ theo chiều $5' \rightarrow 3'$ kèm theo với sự thủy phân ATP (hoặc GTP hay CTP nhưng không phải UTP). Hai chuỗi đơn DNA tách riêng biệt được protein gắn với chuỗi đơn (single-strand binding protein viết tắt là SSB) bám vào để không cho hai chuỗi liên kết trở lại để có thể làm khuôn cho sự xúc tác tổng hợp của Pol III. Ngoài ra có helicase khác là Rep protein và PriA protein. Hai enzym này tham gia vào quá trình tái bản ở E.coli. Cả hai enzym này đều trượt dọc theo chiều dài của DNA theo chiều $3' \rightarrow 5'$ kèm theo sự thủy phân ATP.

- DNA gyrase (Topoisomerase): DNA gyrase có tác dụng ngăn chặn không cho DNA xoắn kép trở lại tại chạc ba tái bản. Enzym này có vai trò quan trọng trong quá trình tái bản ở vi khuẩn. Một số kháng sinh có tác dụng ức chế DNA gyrase như novobiocin và acid oxolinic thông qua đó làm ngừng quá trình tái bản của DNA.

- RNA primase (DnaG protein): RNA primase thuộc nhóm enzym RNA polymerase, là enzym xúc tác tổng hợp những sợi RNA mỗi ngắn (khoảng 10-60 nucleotid) liên kết bổ sung với chuỗi DNA mỗi trong quá trình tổng hợp các đoạn Okazaki trong chuỗi chậm. Rifampicin là kháng sinh có tác dụng ức chế đặc hiệu RNA polymerase và cả primase. Người ta cho rằng cả hai enzym này phối hợp với nhau trong quá trình tổng hợp chuỗi nhanh.

- DNA polymerase I (Pol I): DNA polymerase I xúc tác sự tổng hợp DNA từ các deoxynucleosid triphosphat với sự có mặt của DNA làm khuôn. Phản ứng đòi hỏi trong môi trường phải có đầy đủ cả 4 loại deoxynucleosid triphosphat. Nếu thiếu một trong 4 loại thì sự tổng hợp DNA sẽ bị ngừng. DNA polymerase I là chuỗi polypeptid có 928 amino acid với hai trung tâm hoạt động là DNA polymerase I và exonuclease ($3' \rightarrow 5'$ và $5' \rightarrow 3'$). Trong đó trung tâm polymerase có tác dụng kéo dài chuỗi theo chiều $5' \rightarrow 3'$ còn $3' \rightarrow 5'$ và $5' \rightarrow 3'$ exonuclease có tác dụng sửa chữa những sai sót bằng cách cắt bỏ đoạn có sai sót này.



Hình 7.7. Cấu trúc và hoạt động của DNA polymerase I

– *DNA polymerase II* (Pol II): Tác dụng của enzym này hiện nay chưa được biết rõ. DNA polymerase II cũng có hoạt tính exonuclease theo chiều $3' \rightarrow 5'$ song không có hoạt tính exonuclease theo chiều ngược lại $5' \rightarrow 3'$.

– *DNA polymerase III* (Pol III): Enzym này có vai trò chủ yếu trong quá trình kéo dài chuỗi DNA mới theo chiều $5' \rightarrow 3'$ ở *E. coli*. Pol III cũng chỉ có hoạt tính exonuclease theo chiều $3' \rightarrow 5'$. Đây là một phân tử lớn có 13 tiểu đơn vị liên kết với nhau.

– *DNA ligase*: DNA ligase xúc tác việc nối các mẩu DNA sợi đơn (các đoạn Okazaki) thông qua việc tạo thành liên kết phosphodiester giữa đầu $3'$ hydroxyl của mẩu DNA này với đầu $5'$ phosphat của mẩu DNA khác với năng lượng từ ATP. DNA ligase có thể tham gia quá trình nối hai đầu sợi DNA bị đứt hoặc nối kín để tạo DNA vòng.

5.2.2. Giả thiết về sự tái bản DNA

Kornberg đã đưa ra giả thiết về sự tái bản DNA ở *E. coli* với nhiều giai đoạn theo một trình tự sau:

– *Giai đoạn mở đầu*: Sự nhận diện điểm mở đầu: ở *E. coli*, điểm mở đầu là đoạn *oriC* chứa 245 base. Tại đây, DnaA protein (52 kD) sẽ được gắn vào để tạo phức hợp mở đầu với sự tham gia của ATP và protein HU (tương tự như histon) để tạo phức hợp mở. Vùng giàu AT phía trái của đoạn *oriC* được mở xoắn. DnaA protein định hướng cho DnaB₆ và DnaC₆ gắn vào để tạo tiền phức hợp mồi (prepriming complex) và giải phóng DnaC. Tiếp theo với sự tham gia của SSB, gyrase và DnaB, enzym gyrase tiếp tục tháo xoắn chuỗi DNA ở vùng tiền phức hợp mồi theo cả hai hướng để tạo điều kiện cho primase và RNA polymerase gắn vào. RNA polymerase hoạt hóa primase tổng hợp đoạn RNA mồi theo nguyên tắc bổ sung.

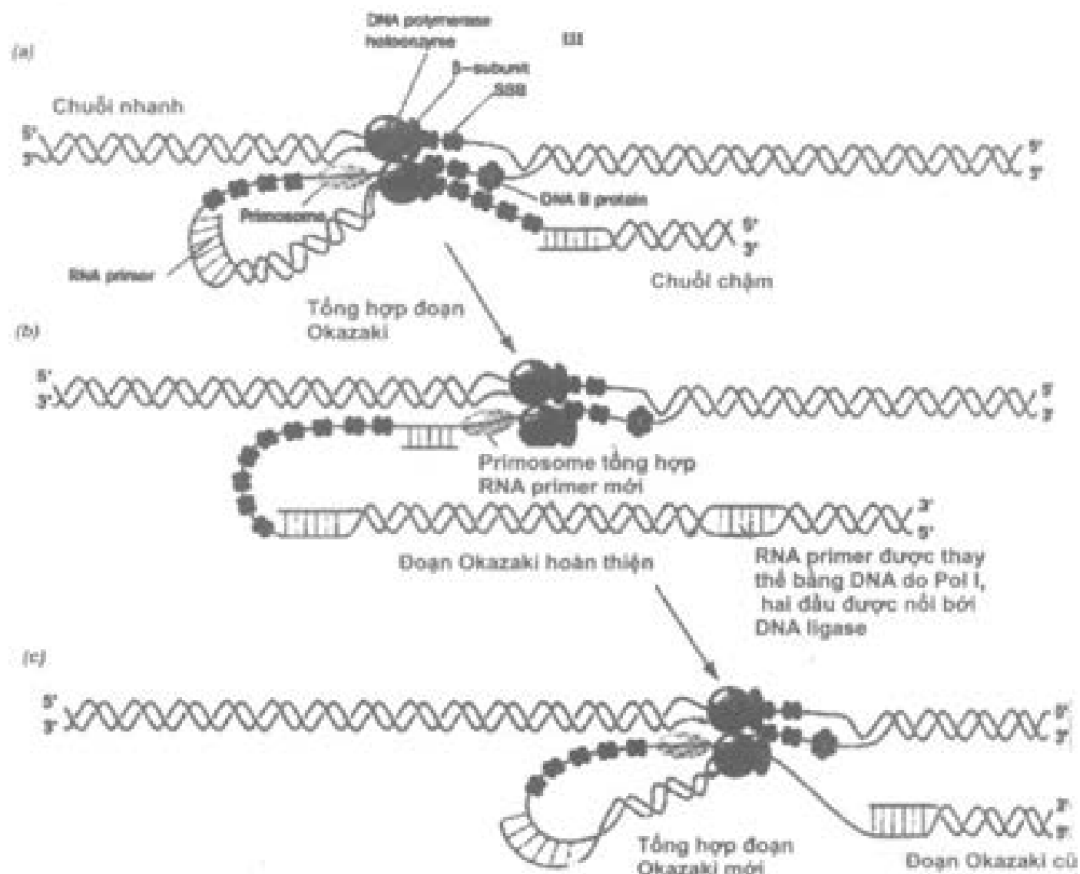
Các mẩu RNA mồi này cần cho sự tổng hợp các đoạn Okazaki tại các điểm khởi đầu.

- *Giai đoạn kéo dài:*

+ DNA polymerase III xúc tác sự tổng hợp đoạn Okazaki nối tiếp với RNA mới. Đoạn này được kéo dài tới đoạn RNA mới tiếp theo.

+ RNA mới được tách ra dưới tác dụng của của exonuclease của DNA polymerase I. Enzym này đồng thời xúc tác phản ứng kéo dài chuỗi DNA thế chỗ cho vị trí RNA mới.

+ Các đoạn Okazaki được nối với nhau nhờ sự xúc tác của enzym DNA ligase thông qua sự hình thành liên kết phosphodiester giữa hai đầu tự do của đoạn DNA mới được tổng hợp.

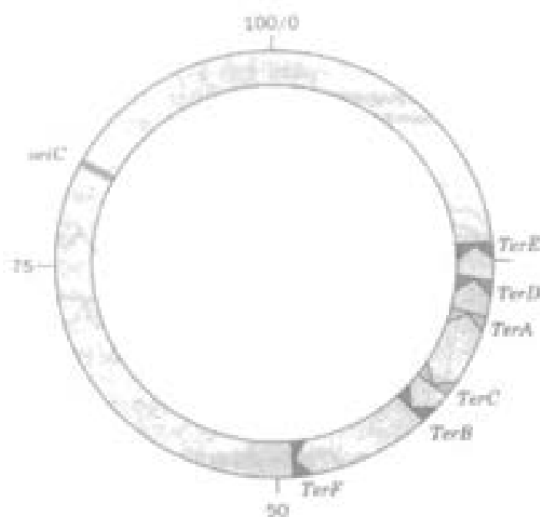


Hình 7.8. Các giai đoạn của quá trình tái bản của DNA

Các giai đoạn trên thuộc quá trình tổng hợp chuỗi chậm (tổng hợp không liên tục). Song song với quá trình này còn có quá trình tổng hợp chuỗi nhanh (tổng hợp liên tục). Người ta cho rằng quá trình tổng hợp chuỗi nhanh cũng có sự xúc tác của enzym DNA polymerase III.

- *Giai đoạn kết thúc:* Vùng gen mà quá trình tái bản kết thúc khá lớn và kẹp giữa các gen Ter E, TerD và TerA ở cùng một vị trí và gen TerF, TerB và TerC ở một vị trí

khác. Mỗi gen này có chiều dài khoảng 23 đôi base với trật tự các base ngược xuôi không giống nhau (nonpalindrome). Chạy ba tải bán (theo chiều ngược kim đồng hồ) vượt qua các gen *TerF*, *TerB* và *TerC* nhưng kết thúc khi gặp các gen *TerE*, *TerD* và *TerA*. Tương tự, chạy ba tải bán (theo chiều kim đồng hồ) lại vượt qua các gen *TerE*, *TerD* và *TerA* song bị dừng lại khi gặp gen *TerF*, *TerB* và *TerC*. Như vậy vùng gen kết thúc có hai cực, cho phép chạy ba tải bán dừng tại đó chứ không vượt qua. Quá trình này cần sự tham gia của Tus protein (309 acid amin) (terminator utilization substance). Sau đó với sự xúc tác của các enzym topoisomerase hai chuỗi DNA mới được tách khỏi DNA mẹ.



Hình 7.9. Quá trình kết thúc sự tái bản

5.3. Sự sửa chữa DNA

Người ta ước tính quá trình tái bản ở *E. coli* có tỷ lệ sai sót khoảng 10^{-9} - 10^{-11} nucleotid. Ngoài ra các thương tổn trên chuỗi DNA còn có thể do các tác nhân bên ngoài như: hóa chất, tia tử ngoại, nhiệt độ, phóng xạ... Sở dĩ có được tỷ lệ sai sót thấp như trên là do trong tế bào có hệ thống các enzym sửa chữa chuỗi DNA mới được tổng hợp. Hệ thống enzym sửa chữa có thể được chia thành 4 nhóm chính: 1) Hệ thống enzym sửa chữa những cặp đôi không đúng trong quá trình tái bản; 2) Hệ thống enzym sửa chữa theo từng base (thiếu, thừa, sai...); 3) Hệ thống enzym sửa chữa theo cách cắt đoạn nucleotide; 4) Hệ thống enzym sửa chữa trực tiếp đối với di-pyrimidin và O₆-methylguanin.

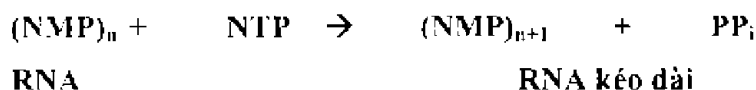
5.4. Sự tổng hợp RNA (sự sao chép)

Sự tổng hợp RNA là quá trình chuyển thông tin di truyền từ DNA sang phân tử RNA. Quá trình này dựa trên nguyên tắc giống như sự tái bản DNA như: 1) Chiều tổng hợp từ 5' → 3'; 2) Năng lượng do ATP cung cấp. Tuy nhiên cũng có một số điểm khác như: 1) Khuôn DNA được bảo tồn hoàn toàn trong quá trình tổng hợp RNA; 2) RNA polymerase không có hoạt tính của nuclease; 3) Quá trình tổng hợp không cần có sự tham gia của mồi.

5.4.1. Các enzym tham gia tổng hợp RNA

– *RNA polymerase phụ thuộc RNA (replicase)*. Enzym này xúc tác sự nhân đôi RNA của virus trong tế bào chủ. Quá trình này còn được gọi là sự tái bản trực tiếp của RNA virus.

RNA polymerase phụ thuộc DNA. Enzym này xúc tác phản ứng tổng hợp RNA từ các nucleosid triphosphat bằng cách kéo dài chuỗi RNA theo phản ứng:



Ở *E. coli*, RNA polymerase phụ thuộc DNA không chỉ tổng hợp mRNA mà còn tổng hợp cả tRNA và rRNA. Enzym này gắn với RNA polymerase để nhận biết vị trí khởi đầu sự sao chép. Ở tế bào có nhân, RNA polymerase I xúc tác quá trình tổng hợp rRNA, RNA polymerase II xúc tác quá trình tổng hợp mRNA còn RNA polymerase III xúc tác quá trình tổng hợp tRNA và snRNA (RNA nhỏ của nhân).

5.4.2. Các giai đoạn của quá trình tổng hợp RNA

Không giống với DNA polymerase, RNA polymerase không cần môi để bắt đầu tổng hợp. Tuy vậy sự tổng hợp chỉ bắt đầu xảy ra ở một vùng đặc biệt gọi là promoter. Đây là một đoạn DNA định hướng có tác dụng quyết định hướng di chuyển của RNA polymerase thường nằm ở vị trí nucleotid -70 đến +30. Tại đây có vị trí mở đầu cho sự tổng hợp RNA cùng với các vùng liên ứng (consensus sequence). Ở *E. coli*, RNA polymerase bao trùm một vùng rộng lớn của DNA khi nó liên kết với promoter. Cấu trúc xoắn của DNA sẽ được mở theo chiều của quá trình sao chép bằng cách vận ngược lại với chiều vòng cuốn.

– *Giai đoạn mở đầu*: RNA polymerase liên kết với promoter trên DNA ở vị trí -35 tạo thành phức hợp đóng với sự tham gia của các yếu tố sao chép TRII (transcription factor) cùng với các protein đặc hiệu. Sau đó RNA polymerase di chuyển đến vị trí -10 tạo thành phức hợp mở. Một vùng xoắn kép khoảng 17 cặp base được tháo xoắn. RNA polymerase xúc tác sự tổng hợp với sự tham gia của GTP hoặc ATP. Nhóm 5'-triphosphat này không tách rời PPi mà được giữ lại trong suốt quá trình sao chép. Điều này chứng tỏ quá trình tổng hợp được diễn ra theo chiều 5' → 3'. Đoạn ngắn RNA mới tổng hợp (khoảng 12 nucleotid) được xoắn kép tạm thời với DNA.

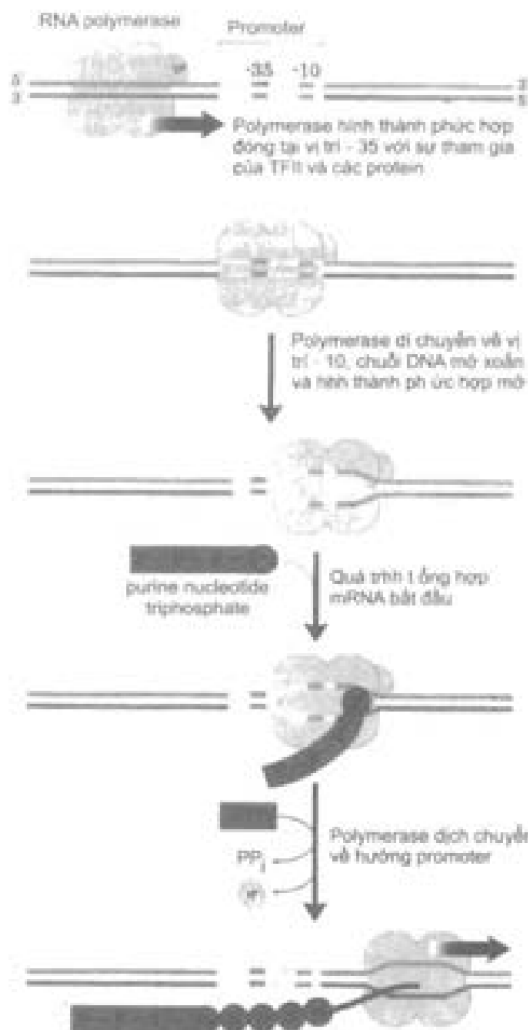
– *Giai đoạn kéo dài chuỗi*: Phân tử RNA polymerase di chuyển dần theo chiều dài sợi DNA đã được tháo xoắn để lộ vùng khuôn sẽ được ghép bổ sung. Bằng cách này, chuỗi RNA được kéo dài theo chiều 5' → 3' với sự tham gia của các yếu tố kéo dài. Đoạn DNA tháo xoắn, sau khi đã được làm khuôn thì ngay tức thì được xoắn lại.

– *Giai đoạn kết thúc*: Sau khi tổng hợp được một loạt các U, đoạn RNA trước đó có thể tự bổ sung thành đoạn kẹp đôi gấp khúc như kẹp tóc nhờ dấu hiệu kết thúc là một đoạn các nucleotid của DNA và thường có sự tham gia của yếu tố kết thúc Rho. Đoạn này chứa các nucleotid có tính chất bổ sung tạo thành cặp đôi xoắn kép. RNA ngừng

tổng hợp, RNA polymerase giải phóng khỏi DNA, được dephosphoryl hóa để có thể bắt đầu một chu kỳ sao chép mới.

5.4.3. Các chất ức chế tổng hợp RNA

Rifampicin ức chế RNA polymerase ở vi khuẩn. A-amanitin ức chế RNA polymerase ở tế bào có nhân. Actinomycin D ngăn cản sự chuyển dịch của RNA polymerase trên chiều dài DNA, kết quả là ngăn trở sự tổng hợp RNA.



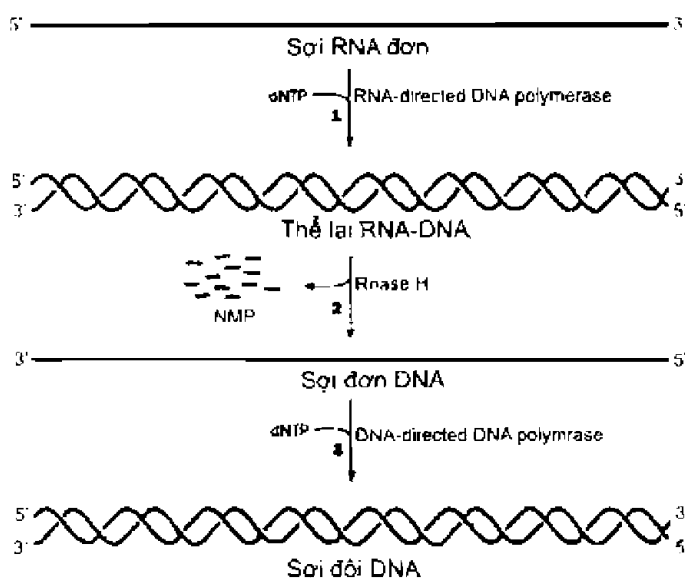
Hình 7.10. Quá trình mở đầu sự sao chép

5.5. Quá trình hoàn thiện của RNA sau sao chép

Các RNA ngay sau khi được tổng hợp là những phân tử tiền RNA. Các phân tử RNA này sẽ trải qua một quá trình hoàn thiện để tạo thành các RNA trưởng thành (còn gọi là các RNA hoàn thiện) với sự xúc tác của các enzym có bản chất là RNA (ribozym).

5.6. Sự sao chép ngược DNA từ RNA của virus

RNA của một số chủng virus ở động vật có khả năng sao chép ngược để tạo DNA. Khi tế bào bị nhiễm virus, RNA cùng enzym sao chép ngược của virus xâm nhập vào trong tế bào chủ. Enzym sao chép ngược này xúc tác quá trình tổng hợp DNA từ RNA của virus để tạo thể lai RNA-DNA. Với một số chủng virus (retrovirus), thể lai này có khả năng hòa nhập vào bộ gen của tế bào chủ (cơ chế gây ung thư của một số chủng virus). Tuy nhiên một số chủng virus khác thì lại không có khả năng này (adenovirus). Các chất có tác dụng ức chế quá trình sao chép ngược này được ứng dụng làm thuốc điều trị nhiễm virus ví dụ như thuốc AZT (3' azido 2', 3' dideoxythymine), thuốc điều trị HIV (human immunodeficiency virus) có tác dụng ức chế mạnh quá trình sao chép ngược của HIV.



Hình 7.11. Quá trình sao chép ngược

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. So sánh thành phần cấu tạo và cấu trúc của DNA và RNA.
2. Trình bày cấu trúc của DNA, cấu trúc xoắn kép và các lực hoá học tham gia làm bền vững cấu trúc của acid nucleic.
3. Trình bày cấu trúc các loại RNA và vai trò của chúng.
4. Trình bày quá trình thoái hóa purin nucleotide.
5. Các enzym tham gia quá trình tổng hợp DNA.
6. Các enzym tham gia quá trình tổng hợp RNA và các giai đoạn của quá trình tổng hợp RNA.

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được vai trò của các yếu tố tham gia quá trình sinh tổng hợp protein.
2. Biết cách trình bày bằng sơ đồ các giai đoạn sinh tổng hợp protein.

Sự tổng hợp protein còn gọi là sự dịch mã hay phiên dịch, tức là sự dịch mã di truyền từ mRNA sang trật tự acid amin trong phân tử protein.

Một sự sai lệch trong cấu trúc phân tử protein tổng hợp (do di truyền hoặc do quá trình sinh tổng hợp) cũng có thể dẫn tới những trạng thái bệnh lý nghiêm trọng của cơ thể sống.

Có sự khác nhau về sinh tổng hợp protein ở tế bào nhân thật (loại đa bào - eucaryot) và tế bào nhân sơ (loại đơn bào - procaryot)

1. SINH TỔNG HỢP PROTEIN Ở TẾ BÀO KHÔNG NHÂN

1.1. Các yếu tố tham gia

1.1.1. DNA (Deoxynucleic acid)

DNA là cơ sở vật chất của di truyền, DNA quyết định cấu trúc đặc hiệu của protein được tổng hợp. Vì vậy DNA quyết định tính chất sinh học, chức năng của protein được tổng hợp. Mọi sự biến đổi trong cấu trúc của DNA sẽ dẫn đến sự thay đổi về cấu trúc của protein tổng hợp.

1.1.2. mRNA (messenger ribonucleic acid) = RNA thông tin

- DNA là nơi chứa đựng thông tin di truyền và nằm ở nhân tế bào (ở tế bào có nhân), còn mRNA là chất truyền thông tin di truyền từ DNA tới phân tử protein tổng hợp (ở bào tương tế bào).

- mRNA có thành phần và trật tự các mononucleotid phù hợp với đoạn DNA tương ứng (xem phần sinh tổng hợp RNA).

- mRNA quy định trật tự các acid amin trong phân tử protein tổng hợp thông qua các bộ 3 mật mã, mỗi bộ 3 mật mã gồm 3 mononucleotid liền nhau.

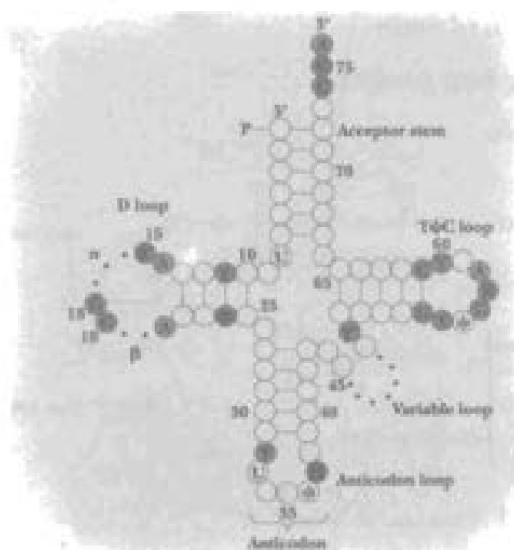
- Có 4 loại mononucleotid (AUGC) tổ hợp thành các bộ 3 mật mã chịu trách nhiệm mã hoá cho 20 acid amin. Người ta đã xác định các bộ ba mật mã sắp xếp theo cách liên tiếp nhau, ví dụ: UAC GCU AAC GUU AUA CCG CUA

1.1.3. tRNA (transfer ribonucleic acid) = RNA vận chuyển

- Còn gọi là ARN hoà tan, có chức năng gắn kết và vận chuyển protein trong bào tương tới nơi diễn ra quá trình tổng hợp protein là ribosom.

- Có 6 vị trí chức năng trên phân tử tRNA, trong đó có vị trí gắn acid amin (-CCA) và quan trọng là vị trí đối mã tương ứng với bộ 3 mật mã trên phân tử mRNA.

Đến nay đã xác định được gần 60 loại tRNA.



Hình 7.12. Sơ đồ cấu trúc của tRNA

1.1.4. rRNA (ribosomal ribonucleic acid)

- rRNA kết hợp với các protein đặc biệt tạo nên ribosom, là nơi diễn ra quá trình tổng hợp protein.
- Ribosom của mọi tế bào đều gồm 2 tiểu đơn vị, ở tế bào nhân sơ là 30S và 50S tạo nên ribosom 70S. Trên ribosom có các vị trí chức năng khác nhau cần cho tổng hợp protein.
- Phần lớn ribosom ở dạng tự do trong bào tương và phần nhỏ gắn với lưới nội bào tuỷ theo cơ quan.
- Trong quá trình tổng hợp protein, nhiều ribosom gắn trên cùng một phân tử mRNA tạo thành polyribosom hay polysom.

1.1.5. Các enzym

- *Aminoacyl-tRNA synthetase*; xúc tác tạo phức hợp aa-tRNA. Enzym đặc hiệu với cả acid amin và tRNA tương ứng.
- *Peptidyl transferase*: xúc tác phản ứng tạo liên kết peptid trong quá trình tổng hợp protein.

1.1.6. Các yếu tố mở đầu, kéo dài, kết thúc

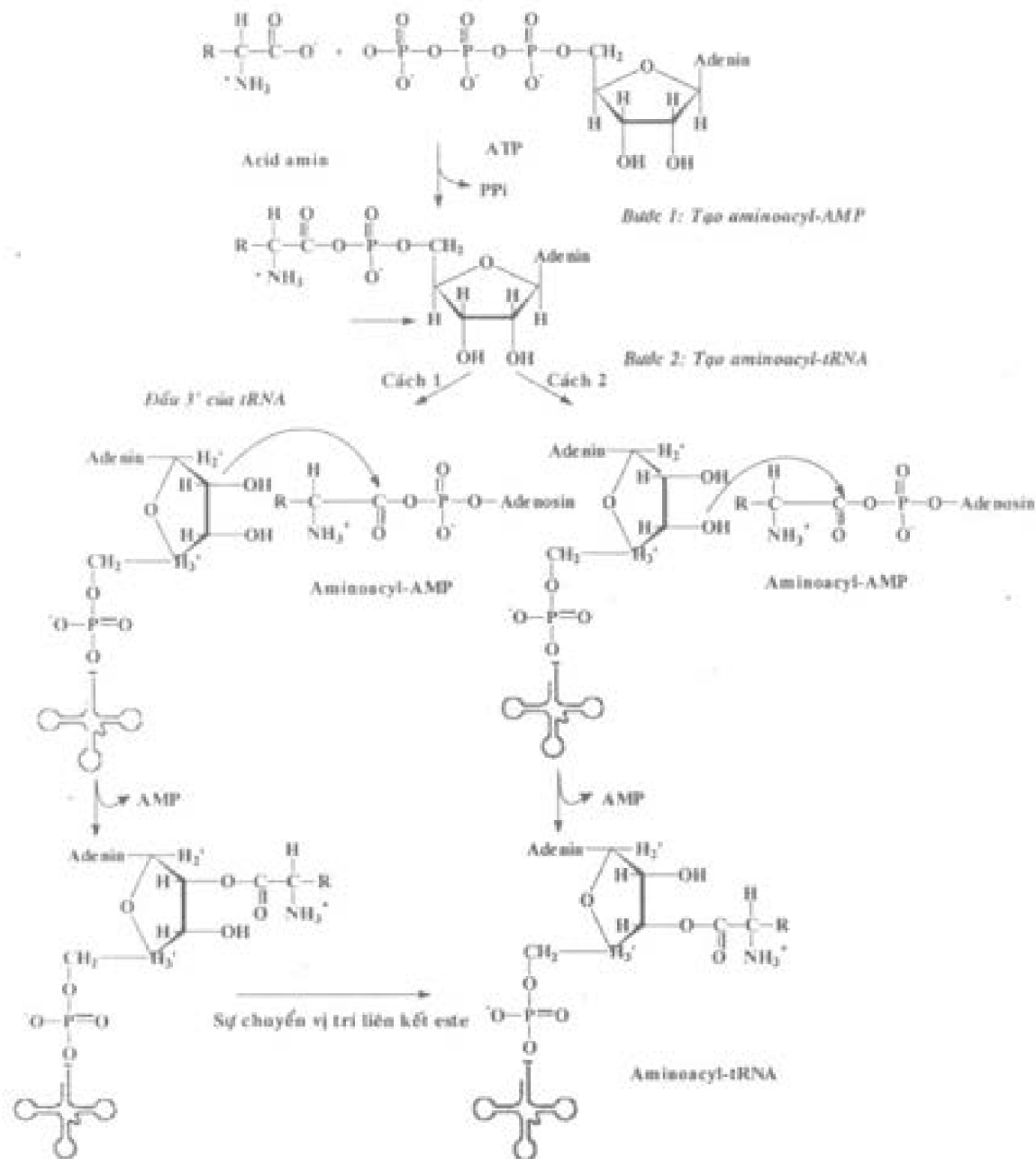
- Yếu tố mở đầu IF: ở tế bào không nhân có 3 yếu tố: IF₁, IF₂, IF₃ (hay F1, F2, F3).
- Yếu tố kéo dài EF: Có 2 yếu tố EFT và EFG. EFT có 2 loại EFTu và EFTs. Cả 2 đều có hoạt tính GTPase (thủy phân GTP giải phóng năng lượng cho sự chuyển aa-TRNA đến ribosom). EFG cần cho sự chuyển vị của peptidyl-TRNA.
- Yếu tố kết thúc: RF1, RF2, RF3.

1.1.7. Năng lượng và các ion : ATP, GTP, Mg²⁺, NH₄⁺, K⁺

1.1.8. Nguyên liệu là 20 acid amin

1.2. Quá trình sinh tổng hợp protein

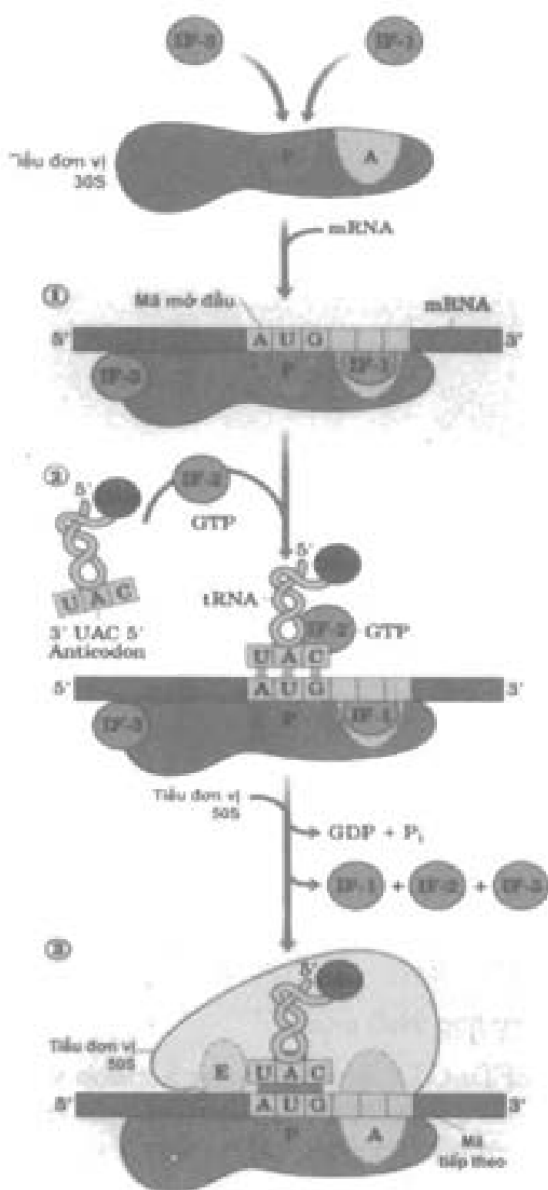
1.2.1. Hoạt hoá acid amin



Hình 7.13. Hoạt hoá acid amin

Xảy ra ở bào tương nhờ xúc tác của enzym aa-tRNA synthetase. Mỗi acid amin kết hợp đồng hoá trị với tRNA. Phản ứng diễn ra qua 2 bước (Hình 7.13)

1.2.2. Giai đoạn mở đầu chuỗi



Hình 7.14. Giai đoạn mở đầu tổng hợp protein

1.2.3. Giai đoạn kéo dài

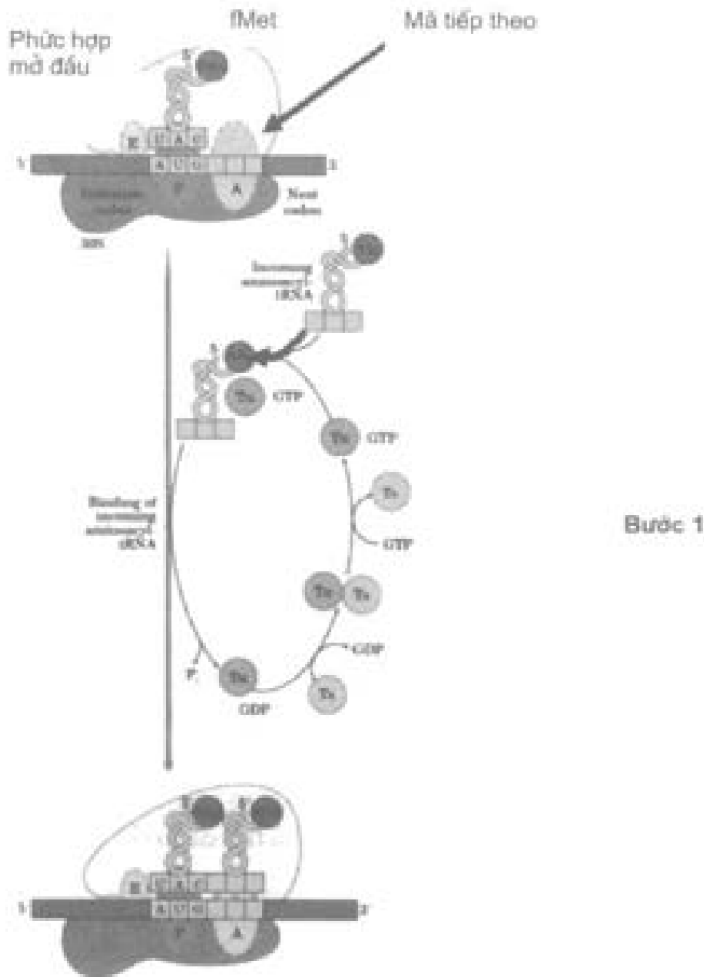
Đây là quá trình lắp ráp các acid amin theo một trình tự nhất định đã được mã hoá ở mRNA để tạo thành chuỗi polypeptid đặc hiệu.

Thông thường sự mở đầu tổng hợp protein đều bắt đầu acid amin methionin, mã hoá bởi bộ 3 AUG (mã mở đầu) nằm trên mRNA. Met tham gia mở đầu chuỗi polypeptid ở dưới dạng fMet-tRNA. Quá trình mở đầu tổng hợp protein diễn ra như hình 7.14.

Ribosom 70S không hoạt động ở trạng thái phân ly thành 2 tiểu phần 50S và 30S. Đầu tiên tiểu phần 30S gắn với IF3 và phức hợp này gắn với mRNA rồi gắn với IF1. Sau đó fMet-tRNA và GTP gắn với IF2 tạo thành phức hợp. Phức hợp này gắn với phức hợp 30S-IF3-mRNA-IF1 tạo nên phức hợp mở đầu và giải phóng IF3 cho phép tiểu phần 50S kết hợp với tiểu phần 30S. Thủy phân GTP gắn trên IF2 tạo năng lượng gắn 50S vào 30S giải phóng IF1 và IF2, tạo ribosom 70S hoạt động.

Kết quả của giai đoạn mở đầu là fMet-tRNA gắn vào vị trí P của ribosom tương ứng với mã mở đầu AUG của mRNA.

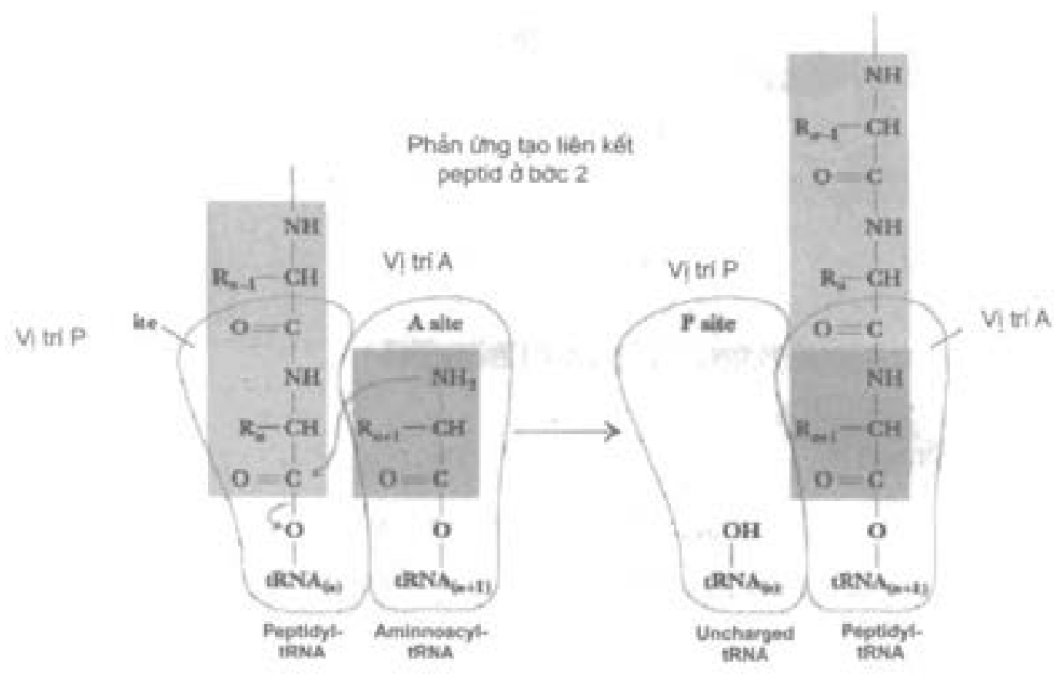
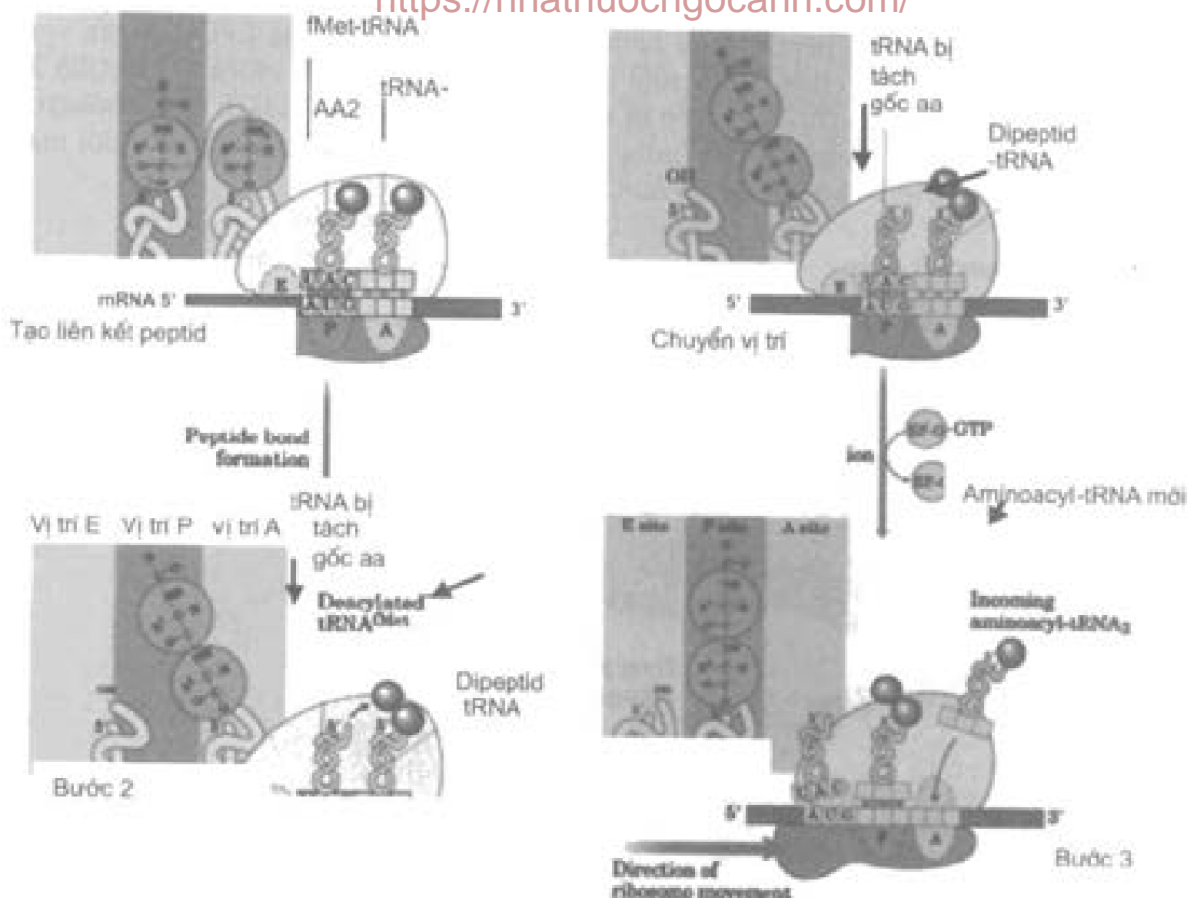
– Sau giai đoạn mở đầu vị trí P trên ribosom gắn với phức hợp fMet-aa và vị trí A trên ribosom trống sẵn sàng nhận acid amin tiếp theo. Tùy bộ ba mã hoá của mRNA ở vị trí mã hoá cho acid amin nào thì acid amin đó được đưa đến dưới dạng phức hợp aa-tRNA.



Hình 7.15 a. Giai đoạn kéo dài tổng hợp chuỗi protein

– GTP kết hợp với EF-Tu tạo phức hợp EFTu-GTP, phức hợp này kết hợp với Ala-tRNA tạo thành phức hợp bộ 3 EFTu- GTP-Ala-tRNA. Phức hợp bộ 3 này gắn vào vị trí A trên ribosom với bộ 3 đối mã tRNA gắn với bộ 3 mật mã GCU mRNA và cần năng lượng do GTP thủy phân. Sau đó phức hợp EFTu-GDP tách khỏi ribosom.

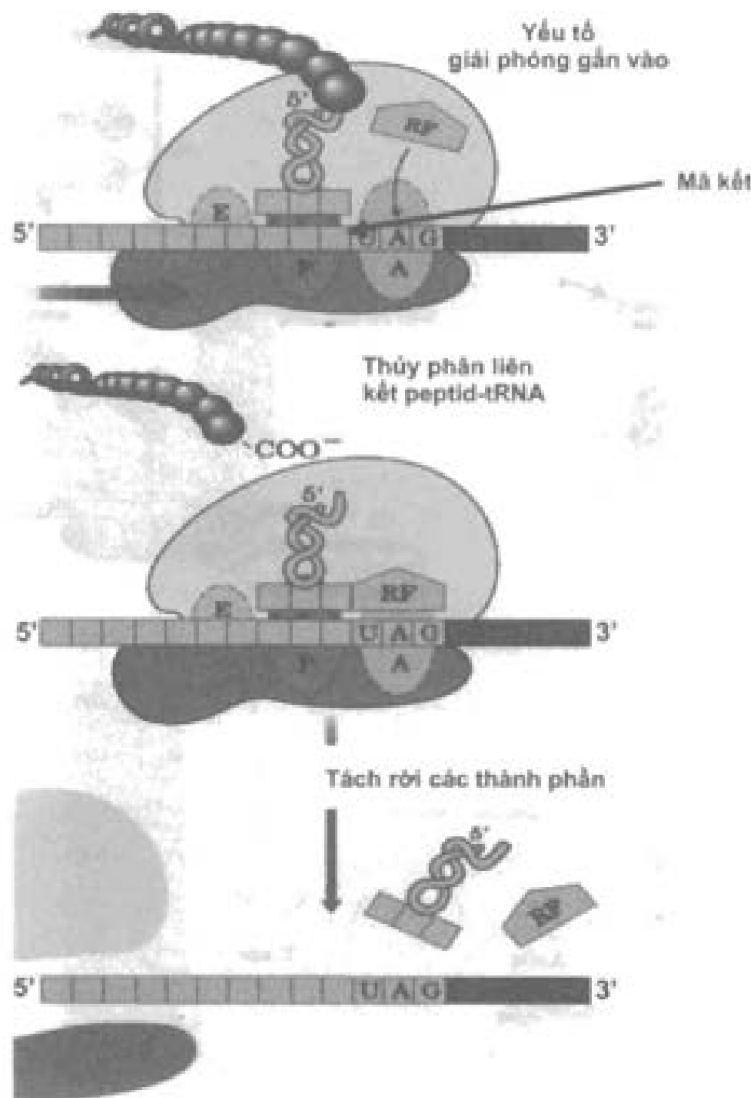
– Tiếp theo, nhờ sự xúc tác của *peptidyl transsferase*, liên kết peptid được hình thành giữa nhóm amin của Ala-tRNA với nhóm carboxyl của fMet-tRNA tạo thành peptidyl - tRNA (fMet-Ala-tRNA) vẫn gắn ở vị trí A. Phản ứng này không cần năng lượng từ GTP mà lấy năng lượng từ sự thủy phân liên kết fMet-tRNA .



Hình 7.15 b. Giai đoạn kéo dài tổng hợp chuỗi protein

- Sau khi liên kết peptid được hình thành, nhờ tác dụng của EFG (có gắn với eTP) ribosom trượt theo chiều 5' - 3' một khoảng tương đương với chiều dài một bộ 3 mã. Do đó peptidyl - tRNA chuyển từ vị trí A sang vị trí P. EFG tách khỏi ribosom. Lúc này vị trí A lại ở trạng thái mở (trống) sẵn sàng nhận a.a - tRNA với bộ 3 đối mã tương ứng, bắt đầu một chu kỳ kéo dài mới.

1.2.4. Giai đoạn kết thúc



Hình 7.16. Kết thúc tổng hợp protein

- Sự kéo dài chuỗi polypeptid sẽ kết thúc khi vị trí A trên ribosom xuất hiện những bộ 3 kết thúc (UAG, UAA, UGA), nghĩa là những bộ 3 không mã hoá cho acid amin nào. Các yếu tố kết thúc RF₁, RF₂, RF₃ gắn vào ribosom tạo điều kiện tách các thành phần của phức hợp ribosom hoạt động: chuỗi polypeptid, tRNA cuối cùng, mRNA, ribosom 70S phân ly thành 30S và 50S.

2. Sinh tổng hợp protein ở tế bào nhân thật

Ở tế bào nhân thật, sự tổng hợp protein xảy ra ở bào tương, sự tổng hợp mRNA xảy ra trong nhân tế bào; nghĩa là 2 quá trình này xảy ra ở 2 khu vực cách biệt nhau bởi màng nhân. Trong khi đó sự tổng hợp protein và tổng hợp mRNA ở tế bào nhân sơ xảy ra ở cùng khu vực là bào tương. Chính vì vậy sự tổng hợp protein ở tế bào nhân sơ xảy ra ngay cả khi sự phiên mã chưa kết thúc, nhưng ở tế bào nhân thật sự tổng hợp xảy ra khi sự phiên mã đã kết thúc, mRNA trải qua sự biến đổi hoàn thiện và được chuyển từ nhân ra bào tương tế bào.

+ mRNA ở tế bào nhân thật sau khi tổng hợp phải trải qua một quá trình hoàn thiện phức tạp: loại bỏ intron, tạo mũ, tạo đuôi polyA.

+ Về tổng quát sự tổng hợp protein ở tế bào nhân thật cũng giống với sự tổng hợp protein ở tế bào nhân sơ. Tuy nhiên sự tổng hợp protein ở tế bào nhân thật đòi hỏi nhiều yếu tố tham gia hơn, và các giai đoạn phức tạp hơn.

+ Ribosom của tế bào nhân thật là 80S với 2 tiểu phần 40S và 60S; còn ở tế bào nhân sơ là 70S với 2 tiểu phần 30S và 50S.

+ Mỗi polypeptid được tổng hợp đều bắt đầu bằng một methionin chứ không phải là formyl methionin, và vì vậy phức hợp đầu tiên giữa acid amin và tRNA là Met-tRNA.

+ mRNA của tế bào có nhân là các mRNA monocistron và mRNA ở tế bào nhân sơ là các mRNA polycistron. Nghĩa là mRNA của tế bào nhân thật chỉ có một điểm xuất phát, chỉ làm khuôn cho sự tổng hợp một protein. Trái lại, mRNA của tế bào nhân sơ có thể có nhiều điểm xuất phát và làm khuôn cho sự tổng hợp nhiều protein thường có liên quan với nhau trong một operon..

+ Ở tế bào nhân thật, có nhiều yếu tố tham gia vào quá trình sinh tổng hợp protein hơn ở tế bào nhân sơ. Ví dụ ở giai đoạn mở đầu có các yếu tố eIF2, eIF3, eIF4a, eIF4b, eIF5, CPB.

Tóm lại, quá trình sinh tổng hợp protein diễn ra ở bào tương, cụ thể là ribosom của tế bào với nhiều yếu tố tham gia bao gồm: DNA, tRNA, rRNA, ribosom, các enzym, các yếu tố mở đầu, kéo dài, kết thúc, năng lượng, các ion và nguyên liệu là các acid amin. Quá trình tổng hợp protein có thể chia thành 5 giai đoạn: giai đoạn hoạt hoá acid amin, giai đoạn mở đầu, giai đoạn kéo dài, giai đoạn kết thúc và giai đoạn hoàn thiện chuỗi polypeptid mới được tổng hợp. Quá trình tổng hợp và điều hoà sinh tổng hợp protein có sự khác nhau giữa tế bào có nhân và không có nhân. Tuy nhiên, điều hoà sinh tổng hợp protein ở tế bào có nhân phức tạp hơn và chưa được hiểu biết đầy đủ.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Kể tên và phân tích vai trò của các yếu tố tham gia quá trình sinh tổng hợp protein ở tế bào không có nhân.
2. Trình bày quá trình hoạt hoá acid amin.
3. Sự tổng hợp protein ở tế bào nhân thật và ở tế bào nhân sơ khác nhau như thế nào?

Chương VIII

SỰ TRAO ĐỔI MUỐI - NƯỚC

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được vai trò và sự phân bố các chất vô cơ trong cơ thể.
2. Trình bày được sự vận chuyển nước giữa trong và ngoài thành mạch, giữa trong và ngoài tế bào.
3. Trình bày được sự điều hoà trao đổi muối nước.

Nước và các chất điện giải cần thiết cho mọi hoạt động sống của tế bào. Môi trường trong cơ thể sống luôn được duy trì hằng định do có sự thăng bằng giữa nước, các chất điện giải và các thành phần khác của tế bào. Sự cân bằng nội môi được duy trì bởi những cơ chế điều hoà phức tạp. Quá trình trao đổi muối nước liên quan mật thiết với nhau và liên quan đến chuyển hoá các chất hữu cơ trong cơ thể.

1. NƯỚC TRONG CƠ THỂ

Trong cơ thể nước tồn tại dưới hai dạng nước tự do và nước kết hợp.

1.1. Đặc tính chung

– Nước tự do: nước hoà tan được nhiều chất vô cơ và hữu cơ và là môi trường sống không thể thiếu của mọi sinh vật. Trong cơ thể, nước tham gia vào nhiều phản ứng hoá sinh. Nước tự do có điểm đông lạnh ở 0°C , sôi ở 100°C . Lượng nước tự do thay đổi theo chế độ ăn uống.

– Nước kết hợp là nước tham gia vào cấu tạo của tế bào và có hai dạng:

+ Nước hydrat hoá tạo lớp vỏ hydrat quanh các tiểu phân protein hình thành các hạt keo hay các micell. Người ta tính rằng cứ 10 g protein thì mất 5 g nước để hydrat hoá lượng protein này.

+ Nước bị cầm nắm trong khoảng giữa các phân tử và các hạt nhỏ tạo nên mạng lưới của gel và làm cho gel có trạng thái nửa rắn. Đặc tính này của nước giữ cho cơ thể sinh vật có cấu trúc nhất định. Một số cơ quan như cơ và tim có độ rắn chắc nhất định nhưng chứa tỷ lệ nước từ 70-80%, còn ở máu lượng nước là 83% và ở trạng thái lỏng vì không có cấu tạo gel.

Trong phần nước kết hợp thì nước bị cầm chiếm lượng nhiều hơn nước hydrat hoá. Nước kết hợp không đông băng ở 0°C mà ở nhiệt độ thấp hơn.

Lượng nước trung bình của cơ thể người khác nhau từ 40 đến 75% trọng lượng của cơ thể, phụ thuộc vào giới, tuổi và tình trạng cơ thể. Tỷ lệ này giảm ở những người già và những người béo phì. Tuổi càng nhỏ tỷ lệ nước càng cao, ở trẻ sơ sinh lượng nước chiếm khoảng 80% và sau một tuần lượng nước giảm còn khoảng 60%, ở người trưởng thành lượng nước khoảng 55 - 65%. Nước phân bố không đều trong các mô, nước trong mô mỡ chỉ chiếm 25 - 30%, nước ở mô liên kết chiếm 60 - 80%.

Bảng 8.1. Hàm lượng nước trong một số cơ quan và dịch sinh học của cơ thể người trưởng thành

Cơ quan	Hàm lượng nước(%)	Dịch sinh học	Hàm lượng nước(%)
Gan	70	Máu	80-83
Thận	82,7	Mồ hôi	99,5
Phổi	79	Nước tiểu	95
Xương	16- 46	Sữa	89
Cơ	70	Nước bọt	99,4

Như vậy nước có trong mọi tế bào, mọi cơ quan tạo ra môi trường lỏng bên trong cơ thể.

1.2. Sự phân bố nước trong cơ thể

Nước trong cơ thể phân bố ở hai khu vực :

- Nước trong tế bào chiếm khoảng 55% tổng lượng nước toàn phần của cơ thể.
- Nước ngoài tế bào chiếm khoảng 45% tổng lượng nước toàn phần. Nước ngoài tế bào là nước lưu thông gồm nước ở huyết tương, bạch huyết, dịch gian bào mô liên kết, xương sụn và nước trong các dịch sinh học khác (nước bọt, dịch tụy, mật, dịch ruột, dịch vị, dịch não tủy).

Bảng 8.2. Sự phân bố nước trong cơ thể

Khu vực	Tỷ lệ %
Nước trong tế bào	55
Nước ngoài tế bào	45
Nước trong huyết tương và bạch huyết	7,5
Nước ở dịch gian bào	20
Nước trong các dịch sinh học	2
Nước trong xương sụn	8
Nước trong mô liên kết	7,5

1.3. Nhu cầu nước của cơ thể

Nhu cầu nước hàng ngày ở người lớn khoảng 35 g cho mỗi kg thể trọng. Ở trẻ em, nhu cầu về nước tăng gấp 3 đến 4 lần so với người lớn. Trẻ sơ sinh cần tới 140 g nước

cho mỗi cân nặng. Nhu cầu nước của cơ thể không những thay đổi theo tuổi mà còn thay đổi theo điều kiện thời tiết và điều kiện làm việc.

1.4. Sự thăng bằng xuất nhập nước - Bilan nước

Bình thường lượng nước vào cơ thể và lượng nước bài xuất có sự cân bằng gọi là bilan nước. Ở người khoẻ mạnh lượng nước nhập bằng lượng nước xuất hay bilan nước bằng 0. Cơ thể chỉ có khả năng duy trì thăng bằng xuất nhập nước ở một mức độ nhất định. Rối loạn thăng bằng xuất nhập nước trong một số bệnh về: nội tiết, thận, suy tim, gan...

Bảng 8.3: Thăng bằng xuất nhập nước ở cơ thể

Nước nhập	Nước xuất
Nước qua đường uống 1200 ml	Nước tiểu: 1400 ml
Nước trong thức ăn: 1000 ml	Nước qua mồ hôi: 500 ml
Nước từ chuyển hoá: 300 ml	Nước qua hơi thở: 500 ml
Nước qua phân 100 ml	
Tổng cộng: 2500ml	Tổng cộng: 2500ml

1.5. Vai trò của nước trong cơ thể

Vai trò quan trọng của nước là tham gia cấu tạo cơ thể thông qua nước kết hợp. Nước tham gia các phản ứng hoá sinh trong cơ thể: hydrat hoá, phản ứng thủy phân, phản ứng hợp nước và là môi trường của các phản ứng chuyển hoá của cơ thể. Nước là dung môi hoà tan các chất dinh dưỡng, vận chuyển các chất dinh dưỡng đến các mô và mang các sản phẩm cặn bã từ chuyển hoá của tế bào đến cơ quan bài tiết để đào thải ra ngoài.

Nước tham gia điều hoà thân nhiệt qua mồ hôi và hơi thở. Khi nhiệt độ môi trường tăng, nước tăng thoát ra qua hơi thở và mồ hôi cùng với nhiệt nhằm giúp cho thân nhiệt không tăng theo nhiệt độ của môi trường. Nước được dẫn truyền nhanh khắp cơ thể nhờ hệ tuần hoàn nên vai trò điều hoà thân nhiệt của nước càng quan trọng.

Nước tham gia bảo vệ cơ thể và các cơ quan thông qua nước trong các dịch sinh học (dịch bao khớp, dịch các màng và dịch não tủy). Dịch khớp giúp cho khớp cử động dễ dàng; dịch màng tim, dịch màng phổi giúp cho các cơ quan này dễ hoạt động.

Nước tham gia tạo áp suất của các dịch sinh học trong cơ thể: cùng với các chất hoà tan trong nước, nước góp phần tạo ra áp suất các dịch của cơ thể.

2. CÁC CHẤT VÔ CƠ

2.1. Hàm lượng và sự phân bố các chất vô cơ trong cơ thể

Nước nhập	
Nước qua đường uống	1200 ml
Nước trong thức ăn	1000 ml
Nước từ chuyển hoá	300 ml
Nước qua phân	100 ml
Tổng cộng	2500 ml

Các chất vô cơ chiếm từ 4 - 5% trọng lượng sinh học cơ thể và phân bố không đều ở các mô. Muối vô cơ có trong thành phần tất cả các tế bào và các mô của cơ thể: xương có nhiều can xi, magiê và phospho dưới dạng muối phức hợp không tan. Trong các dịch ngoài tế bào, da và tổ chức dưới da có nhiều natri và clo. Dịch trong tế bào có nhiều kali, phosphat và magiê. Tuyến giáp tập trung nhiều iod. Dịch dạ dày có một lượng lớn acid clohydric. Dịch tụy có nhiều HCO_3^- . Các chất vô cơ trong cơ thể tồn tại với lượng khác nhau tùy thuộc chức năng sinh lý cũng như nhu cầu của cơ thể. Một số chất tồn tại với số lượng lớn như natri, kali, clo, can xi, phospho, magiê. Một số chất tồn tại với số lượng nhỏ như: iod, brom, đồng, coban, kẽm...; những nguyên tố này được gọi là những nguyên tố vi lượng. Một số chất có lượng rất nhỏ trong cơ thể gọi là nguyên tố siêu vi lượng như: crom, silic, titan... Các chất này có thể ở dạng muối không tan hoặc muối tan trong các dịch hoặc ở dạng kết hợp với protein.

2.2. Nhu cầu các chất vô cơ của cơ thể

Nhu cầu về các chất vô cơ của cơ thể phụ thuộc vào tuổi và trạng thái sinh lý. Đối với người trưởng thành nhu cầu chất vô cơ trong một ngày như sau.

Bảng 8.4: Nhu cầu các chất vô cơ

Chất vô cơ	Nhu cầu/ngày	Chất vô cơ	Nhu cầu/ngày
Na	6g	Ca	0,8g
Phosphat	1,5g	Fe	0,02g
K	4g	Cl	4g
Mg	0,3g	Các nguyên tố vi lượng	

Ở giai đoạn sinh lý đặc biệt, nhu cầu về một số chất có thay đổi. Trẻ em trong giai đoạn phát triển nhu cầu về can xi và phospho cao hơn người lớn. Phụ nữ trong thời kỳ mang thai và cho con bú nhu cầu về sắt, can xi và phospho cao hơn lúc bình thường.

2.3. Hấp thu và bài xuất chất vô cơ

Các chất vô cơ được đưa vào cơ thể qua đường tiêu hoá, phần lớn được hấp thu ở ruột non vào máu. Mỗi muối có cơ chế hấp thu riêng và chịu sự chi phối của nhiều yếu tố. Các muối được hấp thu dễ dàng nhất là NaCl và KCl. Sau khi được hấp thu vào máu, muối được phân bố đến các mô theo chức năng sinh lý của nó và theo nhu cầu của cơ thể. Thi dụ sắt chủ yếu đến gan. Một số muối như can xi, phospho, magiê đến tổ chức xương hoặc răng...

Muối được bài xuất chủ yếu qua phân, qua nước tiểu và qua mồ hôi. Những muối được đào thải ra phân như sắt, can xi, phosphat, magiê, các kim loại nặng (Hg, Pb, Bi, Cu). Phần lớn các muối được đào thải ra nước tiểu như muối natri, kali, can xi, clo... Một phần NaCl, sulfat được đào thải ra mồ hôi.

2.4. Vai trò của các chất vô cơ trong cơ thể

Các chất vô cơ phân bố không đều trong cơ thể nhưng chúng đóng vai trò quan trọng trong nhiều quá trình sống:

– Tham gia cấu tạo tế bào và mô: một số muối của can xi và phospho là các muối không tan tạo nên hình dạng đặc thù của tổ chức xương và răng. Một số muối khác tham gia cấu tạo các thành phần quan trọng của tế bào như acid nucleic, màng tế bào.

– Tham gia bình ổn protein ở trạng thái keo trong tế bào và mô. Nồng độ và tỷ lệ của một số chất vô cơ ảnh hưởng tới hoạt động sinh lý của tế bào, nhất là các chất ở dạng phức hợp với protein.

– Tham gia tạo áp suất thẩm thấu: áp suất thẩm thấu của các dịch trong cơ thể phần lớn do các chất vô cơ hoà tan trong các dịch tạo ra. Áp suất này ảnh hưởng tới sự phân bố của nước.

– Tham gia tạo nên hệ thống đệm của cơ thể: thành phần hai hệ đệm chính của cơ thể là hệ đệm bicarbonat và hệ đệm phosphat là các chất vô cơ.

– Các chất vô cơ còn có vai trò đặc biệt như tham gia trong hoạt động xúc tác của enzym. Một số ion hoạt hoá enzym: Cl^- hoạt hoá amylase; Na^+ , K^+ hoạt hoá ATPase. Một số ion khác lại kìm hãm hoạt động của enzym như các kim loại nặng. Một số ion tham gia cấu tạo enzym hoặc coenzym, tham gia cấu tạo hormon, tham gia trong quá trình đông máu và dẫn truyền thần kinh.

2.5. Một số chất vô cơ trong cơ thể

2.5.1. Natri

Na^+ là cation chính của dịch ngoài tế bào. Nồng độ Na^+ máu từ 136-145 mmol/L. Natri có vai trò trong sự phân bố nước và tạo nên áp suất thẩm thấu của huyết tương. Quá nhiều Na^+ gây tăng áp suất thẩm thấu của huyết tương, nước được giữ lại và dẫn đến tăng thể tích huyết tương. Nồng độ Na^+ toàn phần của cơ thể liên quan chặt chẽ với lượng nước của cơ thể. Na^+ duy trì cân bằng acid - base bởi cơ chế trao đổi Na^+/H^+ ở ống thận. Na^+ còn giữ vai trò trong kích thích thần kinh cơ. Hàng ngày lượng Na^+ đưa vào xấp xỉ 100 - 200 mmol, được hấp thu tích cực ở ruột non. Thận là cơ quan điều hoà Na^+ của cơ thể. Na^+ của huyết tương được lọc ở cầu thận và tái hấp thu ở ống thận hấp thu Na^+ chủ yếu ở ống lượn gần chiếm 70%, phần còn lại ở quai Henle và ống lượn xa. Thận có khả năng hấp thu tới 99% lượng Na^+ bị lọc. Tái hấp thu Na^+ ở ống thận chịu sự điều hoà của aldosteron.

2.5.2. Kali

K^+ là cation chính ở trong tế bào và chiếm 98%, K^+ ngoài tế bào chiếm 2%. Nồng độ K^+ trong tế bào là 150 mmol/L, ngoài tế bào là 3,5 đến 5 mmol/L. Duy trì sự chênh lệch nồng độ K^+ , Na^+ giữa trong và ngoài tế bào nhờ bơm Na^+ , K^+ ATPase. K^+ giữ vai trò quan trọng trong chuyển hoá tế bào, đặc biệt trong điều hoà nhiều quá trình hoạt động sống của tế bào. K^+ có vai trò quan trọng trong kích thích thần kinh cơ. Nồng độ kali có vai trò trong điều hoà nồng độ H^+ .

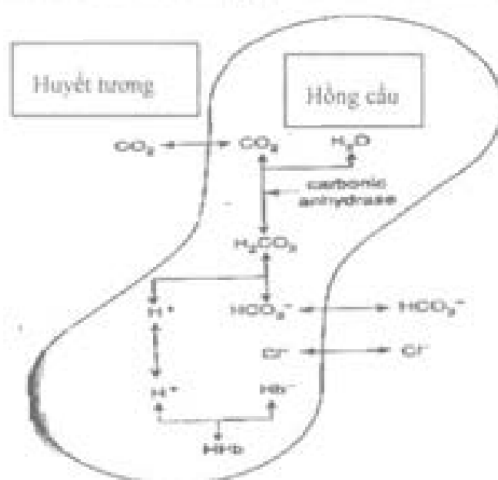
Cân bằng K^+ ngoài tế bào được duy trì bởi thận. Bình thường chế độ ăn hàng ngày cung cấp lượng K^+ khoảng 80 - 100 mmol. K^+ được hấp thu ở ruột non, được lọc qua thận và tái hấp thu ở ống lượn gần. Sự bài xuất K^+ phụ thuộc lượng Na^+ được tái hấp

thu và nồng độ aldosteron trong tuần hoàn. Tỷ lệ về nồng độ K^+ giữa trong và ngoài tế bào có ý nghĩa hết sức đặc biệt, sinh ra điện thế hoạt động cần thiết cho chức năng thần kinh cơ, tăng hay giảm nồng độ K^+ huyết thanh gây rối loạn tỷ lệ này dẫn đến loạn nhịp tim, liệt cơ.

2.5.3. Clo

Cl^- là anion chính ở dịch ngoài tế bào của cơ thể. Bình thường nồng độ clo trong huyết thanh 99 - 109 mmol/L. Chức năng chính của Cl^- là duy trì cân bằng thể tích dịch, duy trì áp suất thẩm thấu ngoài tế bào và trung hoà điện. Sự thay đổi nồng độ Cl^- luôn tỷ lệ với lượng Na^+ và lượng nước của cơ thể. Bất kỳ sự thay đổi tỷ lệ Na^+ và Cl^- có thể góp phần thay đổi cân bằng acid - base của cơ thể. Chuyển hoá Cl^- liên quan chặt chẽ với Na^+ vì nó kết hợp với Na^+ . Cl^- còn đặc biệt quan trọng trong việc duy trì cân bằng anion- cation khi trao đổi với HCO_3^- (Clo shift). Khí carbonic (CO_2) là sản phẩm chuyển hoá bình thường của tế bào, khuếch tán tự do qua màng tế bào vào huyết tương. Một lượng nhỏ CO_2 hoà tan trong huyết tương, phần lớn khuếch tán vào trong hồng cầu do chênh lệch về nồng độ. Trong hồng cầu có enzym *carbonic anhydrase* (CA) xúc tác cho phản ứng hợp nước của carbonic thành acid carbonic. Acid H_2CO_3 phân ly thành ion H^+ và ion HCO_3^- . Ion H^+ được đệm bởi hemoglobin, ion HCO_3^- trong hồng cầu trở nên cao hơn trong huyết tương nên đã khuếch tán ra huyết tương. Để duy trì cân bằng điện giải Cl^- vào trong tế bào đổi chỗ cho HCO_3^- . Quá trình này gọi là sự đổi chỗ của Cl^- .

Khẩu phần ăn bình thường hàng ngày có từ 70 đến 200 mmol Cl^- ở dạng muối với Na^+ hoặc K^+ . Cl^- từ ruột được hấp thu vào máu. Khi quá dư thừa, Cl^- được bài xuất ra nước tiểu và mồ hôi. Khi quá nhiều mồ hôi lượng aldosteron sẽ được bài tiết tăng lên và tác động lên tuyến mồ hôi để bảo tồn lượng Na^+ và Cl^- của cơ thể.



Hình 8.1. Sự đổi chỗ của clo giữa hồng cầu và huyết tương

2.5.4. Bicarbonat (HCO_3^-)

HCO_3^- là anion nhiều thứ hai của dịch ngoài tế bào, là thành phần chính của CO_2 trong huyết tương và chiếm hơn 90% lượng CO_2 toàn phần. Bình thường, lượng HCO_3^- trong huyết thanh từ 22 đến 28 mmol/L. HCO_3^- là thành phần của hệ đệm bicarbonat.

Hệ đệm này hoạt động ngay khi có sự thay đổi pH máu. HCO_3^- cũng là dạng vận chuyển CO_2 sinh ra trong quá trình chuyển hoá chất ở các mô đến phổi để đào thải. HCO_3^- được đào thải chủ yếu bởi thận và sự tăng hoặc giảm tái hấp thu của ống thận sẽ duy trì cân bằng acid-base của nội môi. Giảm lượng HCO_3^- của huyết tương trong nhiễm acid chuyển hoá, tăng lượng HCO_3^- huyết tương trong nhiễm kiềm chuyển hoá. Trong nhiễm acid, thận tăng đào thải H^+ vào nước tiểu, HCO_3^- được tái hấp thu gần như hoàn toàn (90% ở ống lượn gần, 10% ở ống lượn xa). Trong nhiễm kiềm lượng HCO_3^- tăng, thận tăng bài xuất HCO_3^- ra nước tiểu cùng với Na^+ .

2.5.5. Can xi

Hơn 99% can xi của cơ thể có trong xương, khoảng 1% trong máu và các dịch ngoài tế bào. Can xi có rất ít trong bào tương các tế bào. Nồng độ can xi trong máu cao hơn từ 5.000 đến 10.000 lần so với trong tế bào cơ tim và tế bào cơ trơn.

Trong máu, can xi tồn tại ở một vài dạng : Can xi tự do khoảng 45%, xấp xỉ 40% can xi kết hợp với protein đặc biệt với albumin, khoảng 15% can xi kết hợp với các anion khác như: bicarbonat, citrat, phosphat, lactat. Sự phân bố này có thể thay đổi trong một số bệnh lý.

Giảm can xi máu do giảm hormon cận giáp, giảm magiê, giảm albumin huyết thanh hoặc do tổn thương cầu thận, bệnh gan mạn tính, suy dinh dưỡng.

Tăng can xi máu do cường cận giáp là nguyên nhân chính, hoặc là do các khối u hoặc do dùng thuốc lợi niệu gây tăng tái hấp thu can xi.

2.5.6. Phosphat

Phosphat có nhiều trong tế bào sống và giữ vai trò đặc biệt trong nhiều quá trình hoá sinh. Phosphat có trong thành phần acid nucleic DNA, RNA; tham gia cấu tạo các coenzym; Tham gia cấu tạo các hợp chất phosphat hữu cơ giàu năng lượng như ATP, GTP, creatin phosphat, 2,3-DPG... Sự thiếu hụt phosphat có thể làm cạn kiệt ATP, làm thay đổi nồng độ 2,3-DPG trong hồng cầu và ái lực của hemoglobin với oxy.

Tế bào sử dụng phosphat để tổng hợp nên các thành phần phosphat hữu cơ. Các thành phần phosphat hữu cơ chuyển hoá tạo thành phosphat vô cơ ra ngoài tế bào vào máu và được điều hoà bởi thận. Nồng độ phosphat trong máu khoảng 12mg% (3,9 mmol/L) và chủ yếu là phosphat hữu cơ, phosphat vô cơ chỉ chiếm khoảng từ 3 - 4mg%. Trong xương, lượng phosphat chiếm 80% lượng phosphat toàn phần của cơ thể.

3. SỰ TRAO ĐỔI MUỐI - NƯỚC

Trong cơ thể, nước và muối liên quan mật thiết với nhau và chịu sự chi phối của nhiều yếu tố. Nước và muối trong đường tiêu hoá được hấp thu vào máu và đưa đến các mô. Đồng thời, có sự vận chuyển nước cùng với những sản phẩm đào thải đến cơ quan bài tiết như ống tiêu hoá, thận, da, phổi để đào thải ra ngoài. Chính vì vậy muối nước của cơ thể luôn được đổi mới nhờ quá trình trao đổi.

3.1. Các yếu tố quyết định sự vận chuyển và phân bố nước trong cơ thể

3.1.1. Áp suất thẩm thấu (ASTT)

Áp suất thẩm thấu của các dịch được tạo nên do các chất hoà tan trong các dịch. Chất hoà tan trong các dịch của cơ thể có ba loại:

- Các chất điện giải hoà tan trong các dịch này gần như là yếu tố quyết định áp suất thẩm thấu của các dịch. Đối với dịch ngoại tế bào nồng độ Na^+ , Cl^- cao hơn. Dịch trong tế bào nồng độ K^+ , ion phosphat cao hơn. Các ion này có vai trò quyết định áp suất thẩm thấu ở các khu vực trong và ngoài tế bào nhiều hơn so với các ion khác.

- Các hợp chất hữu cơ phân tử lượng nhỏ như: glucose, ure, acid amin... Các chất này có thể vận chuyển qua màng tế bào cũng như qua thành mạch tương đối dễ dàng vì vậy nồng độ của chúng trong các dịch không khác nhau. Áp suất thẩm thấu do chúng tạo ra trong các khu vực được xem như xấp xỉ nhau.

- Các chất hữu cơ phân tử lượng lớn đặc biệt là protein: Các khu vực của cơ thể có sự khác nhau về lượng protein vì vậy áp suất thẩm thấu tạo ra bởi protein cũng khác nhau giữa các khu vực này. Áp suất thẩm thấu do protein tạo ra được gọi là áp suất keo. Áp suất thẩm thấu có tác dụng giữ nước và kéo nước vào khu vực nó chiếm giữ. Nơi nào có áp suất thẩm thấu cao nước sẽ đi vào nơi đó và làm giảm áp suất thẩm thấu, môi trường trở nên đẳng trương để duy trì hoạt động sống của tế bào.

3.1.2. Áp lực thủy tĩnh (ALTT)

Áp lực thủy tĩnh được tạo ra do lực ép của nước vào màng tế bào hay do áp lực của dòng máu ép vào thành mạch. Áp lực thủy tĩnh có tác dụng đẩy nước ra khỏi nơi nó chiếm giữ. Khu vực nào có áp lực thủy tĩnh cao nước sẽ từ khu vực đó đi ra.

3.1.3. Cân bằng Donnan và áp suất do keo

Thí nghiệm của Donnan: Lấy một bình được ngăn đôi bình bằng một màng bán thấm. Đổ vào mỗi nửa của bình các muối NaCl và Na proteinat (RNa) riêng biệt. Các muối này có nồng độ khác nhau tương ứng với a và b. Nước và các ion Na^+ , Cl^- qua màng dễ dàng, ion keo proteinat (R^-) không qua màng. Sau một thời gian khuếch tán, cân bằng được thiết lập và gọi trạng thái cân bằng Donnan. Khi đã có sự cân bằng, tổng điện tích các ion dương bằng tổng điện tích các ion âm ở mỗi phía của màng.

Ở trạng thái cân bằng Donnan, khu vực có ion keo proteinat có áp suất thẩm thấu cao hơn. Sự chênh lệch về áp suất thẩm thấu này do ion keo và do ion khuếch tán tạo ra gọi là áp suất do keo.

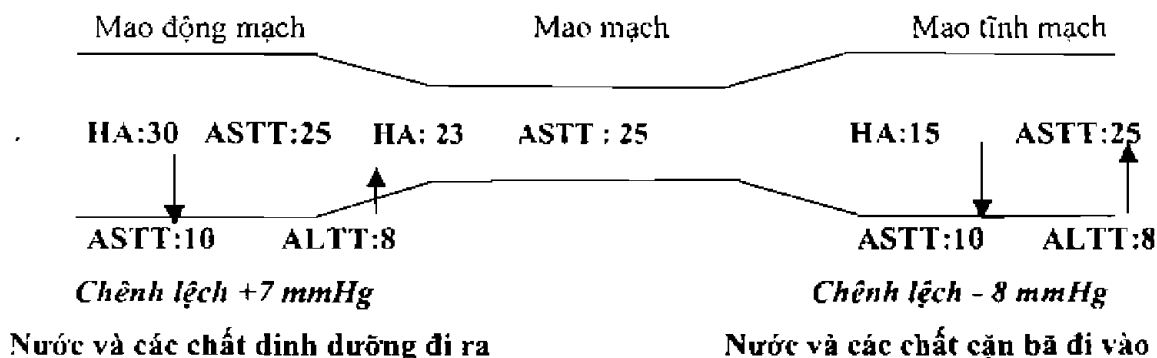
3.1.4. Một số yếu tố khác

Một số yếu tố khác cũng ảnh hưởng tới sự vận chuyển nước đó là sức bền thành mạch, sức bền của màng tế bào, lực cơ bóp của tim và lưu lượng máu.

3.2. Sự trao đổi muối nước và các chất giữa các khu vực

3.2.1. Sự trao đổi nước và các chất giữa huyết tương và dịch gian bào

Ngăn cách giữa hai khu vực này là thành mạch. Giữa hai khu vực có sự khác nhau về nồng độ protein, nên có sự khác nhau về ASTT. Trong huyết tương nồng độ protein 60 - 80 g/L, tạo ra ASTT lòng mạch là 25 mmHg. Dịch gian bào ít protein hơn nên ASTT là 10 mmHg. Huyết áp khác nhau tùy phần của hệ mạch: huyết áp mao động mạch là 30 mmHg, huyết áp mao tĩnh mạch là 15 mmHg. Áp suất thủy tĩnh của dịch gian bào là 8 mmHg. Sự trao đổi nước giữa huyết tương và dịch gian bào xảy ra theo sơ đồ sau:



Hình 8.2. Sự trao đổi nước và các chất giữa trong và ngoài thành mạch

3.2.2. Sự trao đổi nước và các chất giữa khu vực trong và ngoài tế bào

Ngăn cách giữa hai khu vực này là màng tế bào. Màng tế bào cho nước qua lại tự do và thường đi theo các chất vận chuyển qua màng, đặc biệt là điện giải để điều chỉnh sự chênh lệch áp suất thẩm thấu. Còn các chất qua màng một cách chọn lọc và theo cơ chế vận chuyển tích cực để duy trì tình trạng chênh lệch nồng độ của nhiều chất giữa hai khu vực. Ion Na^+ , K^+ vận chuyển qua màng tế bào nhờ bơm Na, K - ATPase. Khi một phân tử ATP bị thủy phân, 3Na^+ từ trong tế bào đi ra và 2K^+ từ ngoài tế bào đi vào trong tế bào. Sự vận chuyển Na^+ , K^+ qua màng tế bào là quá trình vận chuyển tích cực khoảng 25% năng lượng của cơ thể lúc nghỉ được sử dụng để duy trì hoạt động của bơm này. Ngoài ra sự vận chuyển Na^+ , K^+ qua màng nhờ các kênh ion trong giai đoạn dẫn truyền thần kinh cơ. Ion Cl^- và ion HCO_3^- vận chuyển qua màng nhờ sự đổi chỗ của Cl^- theo dạng vận chuyển đối chiều (một ion Cl^- đi vào song song với một ion HCO_3^- đi ra). Ion H^+ vận chuyển cùng lactat, glucose, acid amin theo dạng vận chuyển cùng chiều. H^+ còn vận chuyển với Ca^{2+} , K^+ theo dạng đối chiều antiport. Các chất điện giải được vận chuyển qua màng tế bào còn nhờ sự chênh lệch về gradient nồng độ.

3.2.3. Điều hoà trao đổi muối nước

Ở người khoẻ mạnh cân bằng nước và các điện giải trong cơ thể luôn được duy trì. Cơ chế điều hoà cân bằng muối nước bao gồm các cơ chế thần kinh và cơ chế thể dịch với sự tham gia của một số cơ quan tiêu hoá, thận, phổi và da.

– Cơ chế thần kinh

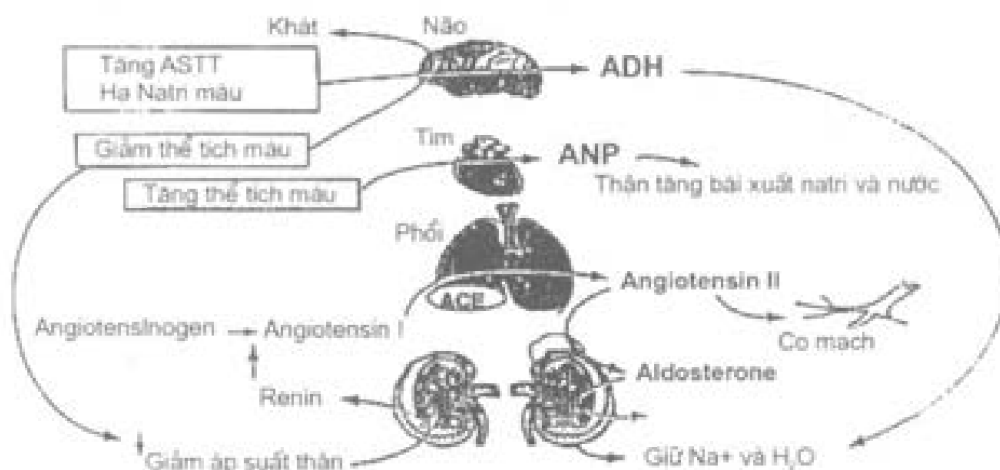
Các receptor thẩm thấu và các receptor thể tích của vùng dưới đồi nhạy cảm với những thay đổi về áp suất thẩm thấu và thể tích tuần hoàn. Khi áp suất thẩm thấu huyết tương tăng từ 1 - 2% sẽ kích thích sự bài tiết ADH vào hệ tuần hoàn tăng 4 lần. Ngược lại, khi áp suất thẩm thấu giảm 1 - 2% sẽ ngừng bài tiết ADH.

– Cơ chế thể dịch

Điều hoà trao đổi muối nước chịu sự chi phối của nhiều hormon như ADH, aldosteron, atrionatriuretic protein (ANP).

+ Hormon chống bài niệu vasopressin hay ADH: là peptid được tổng hợp ở vùng dưới đồi và dự trữ ở hậu yên. ADH làm tăng tái hấp thu nước ở ống thận, cô đặc nước tiểu. Giảm ADH, giảm tái hấp thu nước, nước bị đào thải nhiều và gây đái nhạt.

+ Aldosteron: là hormon vỏ thượng thận, có tác dụng tăng tái hấp thu Na^+ ở ống thận. Điều hoà bài tiết aldosteron qua hệ thống renin-angiotensin-aldosteron-atrionatriuretic protein (ANP): là peptid được tổng hợp ở tâm nhĩ của tim có vai trò trong cân bằng nước và điện giải. ANP tác động lên thận gây tăng bài tiết Na^+ và nước bằng cách tăng tốc độ lọc cầu thận và giảm tái hấp thu Na^+ ở ống thận.



Hình 8.3. Điều hoà trao đổi muối nước bởi hormon và một số cơ quan

4. RỐI LOẠN NƯỚC - ĐIỆN GIẢI

Rối loạn nước - điện giải trong cơ thể rất thường gặp trên lâm sàng và cũng rất đa dạng. Nguyên nhân gây rối loạn nước điện rất phong phú. Vì vậy việc đánh giá đúng mức độ và nguyên nhân gây rối loạn là cần thiết để có biện pháp điều chỉnh rối loạn đúng và kịp thời.

Những rối loạn nước trong cơ thể có thể là thừa nước hoặc thiếu nước. Những rối loạn điện giải trong cơ thể có thể là tăng hay hạ các chất điện giải trong máu. Những chất điện giải trong máu liên quan chặt chẽ với sự thay đổi nước của huyết tương là ion Na^+ và ion K^+ .

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Hãy trình bày vai trò và sự phân bố các muối vô cơ trong cơ thể.
2. Hãy trình bày các yếu tố quyết định tới sự vận chuyển và phân bố nước trong cơ thể.
3. Hãy trình bày sự vận chuyển nước và các chất giữa trong và ngoài tế bào, giữa trong và ngoài thành mạch.
4. Hãy trình bày sự điều hoà trao đổi muối nước.

Chương IX

HOÁ SINH GAN

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được thành phần hoá học chính và vai trò của mật.
2. Phân tích được đặc điểm chuyển hoá glucid, lipid và protid của tế bào gan.
3. Nêu được các cơ chế khử độc của gan.
4. Liệt kê được một số xét nghiệm hóa sinh đánh giá tình trạng bệnh lý của gan.

Một trong những chức năng quan trọng của gan là chức năng chuyển hoá chất. Gan là cơ quan có tỷ lệ so với thể trọng đứng thứ hai sau hệ cơ xương (nặng khoảng 2 kg). Các hoạt động chuyển hoá của gan xảy ra ở các tế bào nhu mô gan (chiếm 80% khối lượng gan). Là cửa ngõ của các chất vào cơ thể qua bộ máy tiêu hoá, gan là một cơ quan dễ bị nhiễm bệnh. Tỷ lệ bệnh gan-mật thường cao hơn bệnh lý của các cơ quan khác và các xét nghiệm hoá sinh đóng vai trò rất quan trọng trong việc chẩn đoán, theo dõi và điều trị các bệnh lý của gan.

1. THÀNH PHẦN HOÁ HỌC CỦA NHU MÔ GAN

Thành phần các chất cấu tạo gan thay đổi tùy theo điều kiện hoạt động, ăn uống, thời kỳ hoạt động của cơ thể.

Bảng 9.1. Thành phần hoá học của gan tính theo tỷ lệ %

Các chất	Tỷ lệ %
Nước	70 - 75
Chất khô	25 - 30
Protein	12 - 15
Glycogen	2-10
Glucose	0,1
Lipid trung tính	2,0
Phospholipid	2,5
Cholesterol	2,3
Các chất khoáng	ít
Các vitamin	ít

Carbohydrat: Chiếm khoảng 2-10% trọng lượng khô của gan tùy theo tình trạng cơ thể. Carbohydrat ở gan chủ yếu là glycogen.

Protein: Protein chiếm khoảng 1/2 trọng lượng khô của gan. Những protein của gan là albumin, globulin, một ít nucleoprotein, collagen, ferritin. Ngoài ra, gan còn chứa nhiều acid amin tự do như: cystein, methionin, tryptophan, arginin, glycine, histidin và nhiều nhất là acid glutamic.

Lipid: Lipid gan chiếm khoảng 5% trọng lượng khô của gan, trong đó 40% là lipid trung tính, 50% là phospholipid và 10% là cholesterol.

Enzym và vitamin: Gan đảm nhận nhiều chức năng chuyển hoá quan trọng của cơ thể nhờ có một hệ thống enzym rất hoàn chỉnh và có nhiều enzym mà các tổ chức khác không có.

Gan chứa nhiều vitamin A, D, K, các vitamin nhóm B (B1, B2, B12,..) và vitamin C. Ngoài ra, gan còn chứa một số ion kim loại quan trọng như: Fe, Na, K, Mg, Cu, Zn...

2. CHỨC NĂNG CHUYỂN HOÁ CARBOHYDRAT, LIPID, PROTEIN CỦA GAN

Chuyển hoá chất ở gan xảy ra rất mạnh, phong phú và phức tạp. Các quá trình này diễn ra trong tế bào gan với những đặc thù khác với các cơ quan khác trong cơ thể.

2.1. Chức năng chuyển hoá carbohydrat

Gan đóng vai trò quan trọng trong chuyển hoá carbohydrate và là nơi dự trữ carbohydrat của cơ thể dưới dạng glycogen.

Khi nồng độ glucose máu có xu hướng tăng trên mức bình thường (ví dụ ngay sau bữa ăn hoặc sau khi uống đường), lượng glucose từ thức ăn qua thành ruột theo tĩnh mạch cửa về gan một cách ồ ạt. gan sẽ giữ lại glucose và tăng quá trình sinh tổng hợp glycogen.

Gan có thể tổng hợp glycogen từ các -ose khác (như galactose, fructose, và manose) và từ các sản phẩm chuyển hoá trung gian như lactat, pyruvat, acetyl CoA...) nhờ hệ thống enzym xúc tác chỉ có ở gan. Đây là điểm khác nhau cơ bản giữa gan và cơ trong chuyển hoá carbohydrat. Khi cơ hoạt động nhiều, glycogen hoặc glucose ở cơ sẽ phân huỷ mạnh nhằm cung cấp năng lượng, quá trình này sinh ra nhiều sản phẩm chuyển hoá trung gian, các sản phẩm chuyển hoá này sẽ được vận chuyển về gan để tân tạo glucose và tổng hợp glycogen.

Khi glucose máu giảm dưới mức bình thường, gan sẽ tăng cường phân huỷ glycogen tạo glucose cung cấp cho máu. Mặc dù cơ và một số mô khác cũng lưu giữ glycogen, nhưng glycogen ở các mô này không thể thoái hóa cung cấp glucose cho máu vì enzym glucose 6-phosphatase - enzym cần thiết để xúc tác phản ứng chuyển glucose 6-phosphat thành glucose tự do chỉ có ở gan.

Glucose hình thành sẽ qua màng tế bào gan vào máu và đi đến các mô của cơ thể. Nhờ khả năng này, gan đóng vai trò chủ chốt trong việc điều hoà đường máu của cơ thể. Toàn bộ hệ thống điều hoà đường máu bằng hormon hoàn toàn phụ thuộc vào sự toàn vẹn chức năng gan.

Ở gan, glucose còn được chuyển hoá thành acid glucuronic, một thành phần cần thiết cho chức năng khử độc của gan. Ngoài ra gan tổng hợp heparin, một chất chống đông máu tự nhiên có bản chất là carbohydrat.

2.2. Chức năng chuyển hoá lipid

– Quá trình thoái hoá lipid: Quá trình β -oxyhoá acid béo xảy ra mạnh mẽ ở gan tạo ra các mẫu acetyl CoA. Một phần nhỏ acetyl CoA được đốt cháy trong chu trình acid citric ở gan đến CO_2 và H_2O và cung cấp năng lượng cho hoạt động của gan; một phần acetyl CoA được gan sử dụng tổng hợp cholesterol, acid mật; phần lớn acetyl CoA được tế bào gan sử dụng để tổng hợp thể ceton. Thể ceton sau khi được tổng hợp ở gan sẽ vào máu và đến các mô khác, ở các mô này thể ceton được chuyển trở lại thành acetyl CoA để các mô sử dụng, đặc biệt là não và thận. Như vậy, thể ceton là dạng vận chuyển acetyl CoA trong máu từ gan đến các mô khác.

– Quá trình tổng hợp lipid: Nhiều cơ quan và mô trong cơ thể có tổng hợp lipid, đặc biệt là mô mỡ có quá trình tổng hợp lipid mạnh. Tuy nhiên tổng hợp lipid ở gan có ý nghĩa quan trọng. Lipid được hấp thu ở ruột dưới dạng các thành phần cấu tạo như glycerol, acid béo (hoặc ở dạng những hạt nhũ tương rất nhỏ), một phần nhỏ sẽ được tái tổng hợp thành lipid ở tế bào niêm mạc ruột và được vận chuyển về gan trước khi đến các mô khác. Gan tập hợp nhiều các phospho lipid và gan đóng vai trò quan trọng trong việc vận chuyển lipid trung tính, cholesterol ra khỏi gan, tránh ứ đọng mỡ ở gan. Khi chức năng gan bị suy giảm, quá trình tổng hợp và vận chuyển lipid ra khỏi gan bị rối loạn có thể dẫn đến ứ đọng mỡ ở gan.

Gan tổng hợp phần lớn cholesterol trong máu. Quá trình este hoá cholesterol có thể diễn ra ở gan hoặc huyết tương và enzym xúc tác cho các phản ứng este hoá này chỉ do gan sản xuất. Lượng cholesterol este hoá chiếm khoảng 60-70% lượng cholesterol toàn phần huyết tương. Khi suy giảm chức năng gan, tỷ lệ cholesterol este hoá/ cholesterol toàn phần sẽ giảm.

2.3. Chức năng chuyển hoá protein

Gan tổng hợp toàn bộ albumin và một phần globulin huyết thanh. Ngoài ra, gan còn tổng hợp fibrinogen, ferritin, prothrombin cũng như phần lớn các protein huyết tương khác. Khi suy giảm chức năng gan, tỷ số albumin/ globulin (A/ G) sẽ giảm, và xuất hiện các rối loạn về đông máu.

Gan còn tổng hợp rất nhiều các acid amin từ các acid ceton để cung cấp cho các mô tổng hợp protein.

Gan chứa nhiều enzym xúc tác cho quá trình thoái hoá acid amin, đặc biệt các enzym transaminase xúc tác quá trình trao đổi amin như AST (GOT) và ALT (GPT). Khi tế bào gan bị tổn thương, các enzym *transaminase* được giải phóng khỏi tế bào và tăng cao trong huyết thanh, có khi tăng gấp nhiều lần bình thường (đặc biệt là ALT). Trong một số trường hợp tổn thương huỷ hoại tế bào ở mức độ sâu hơn, một số enzym ở ty thể gan như *glutamat dehydrogenase* (GLDH) cũng xuất hiện và tăng cao trong huyết thanh.

Gan có vai trò rất quan trọng trong quá trình khử độc. Gan là nơi duy nhất tổng hợp urê nhờ quá trình tổng hợp urê từ NH_3 , một sản phẩm của quá trình thoái hoá acid amin. Các enzym tham gia quá trình tổng urê ở gan hoạt động mạnh; khi 3/4 tổ chức gan bị huỷ hoại hoặc cắt bỏ, chức năng tổng hợp urê của gan vẫn bình thường.

Gan tham gia vào quá trình thoái hoá hemoglobin, tạo bilirubin tự do và đặc biệt, tạo bilirubin liên hợp (được gọi là sắc tố mật) để đào thải qua mật.

3. CHỨC NĂNG TẠO MẬT

Gan sản xuất mật liên tục, dự trữ trong túi mật và bài tiết từng đợt vào tá tràng. Lượng mật bài tiết trung bình hàng ngày ở người trưởng thành là 1000 ml.

3.1. Thành phần hoá học của mật

Thành phần hoá học chính của mật là muối mật, sắc tố mật, cholesterol.

Bảng 9.2. Một số đặc tính và thành phần hoá học chính của mật

	Mật ở ống gan	Mật ở túi mật
Tỷ trọng	1,009-1,013	1,206-1,048
pH	7,5	6,8
Nước	97,6%	86%
Chất khô	2,4%	14%
Muối mật	0,6%	7%
Mucin, sắc tố mật	0,5%	4,1%
Ion vô cơ	0,7%	0,8%
Lipid trung tính	0,3%	1,9%
Acid béo	0,08%	0,1%
Phosphatid	0,05%	0,2%
Cholesterol	0,15%	0,6%

Thành phần quan trọng nhất của mật là acid mật. Các acid mật là sản phẩm thoái hoá cuối cùng của cholesterol ở gan. Trong mật người có ba acid mật chính là acid cholic, acid deoxycholic và acid lithocholic. Các acid mật không được bài tiết tự do trong mật mà được liên hợp với glycin và taurin (một dẫn xuất của cystein) rồi kết hợp với Na^+ hoặc K^+ tạo thành các muối mật.

Một thành phần quan trọng khác của mật là sắc tố mật. Sắc tố mật là sản phẩm thoái hoá của hemoglobin. Sắc tố mật chủ yếu là bilirubin liên hợp và bilivecđin. Mật có màu vàng (màu của bilirubin); mật trong túi mật có màu sẫm từ xanh lá cây đến nâu nhạt (do bilirubin bị oxy hóa thành bilivecđin và bị cô đặc).

3.2. Tác dụng của mật

Mật được tạo ra ở tế bào gan, đưa xuống dự trữ ở túi mật và được đưa xuống tá tràng khi thức ăn được đưa từ dạ dày xuống tá tràng. Ruột hấp thụ từ 80%-90% acid mật và đưa trở lại gan, phần còn lại được bài xuất theo phân ra ngoài.

Muối mật có tác dụng nhũ tương hoá lipid của thức ăn, làm tăng diện tiếp xúc của lipid với enzym lipase, đồng thời hoạt hoá lipase giúp cho tiêu hoá lipid được dễ dàng.

Mật còn có tác dụng làm tăng nhu động ruột vì lượng mật hàng ngày được bài xuất xuống ruột rất lớn.

Ngoài ra, gan còn đào thải rất nhiều chất độc cũng như sản phẩm của các quá trình chuyển hoá qua việc bài xuất mật xuống ruột rồi theo phân ra ngoài.

4. CHỨC NĂNG KHỬ ĐỘC

Cơ thể luôn phải đối mặt với các chất độc hại do chuyển hoá các chất sinh ra (các chất độc nội sinh) hoặc do được đưa vào từ bên ngoài theo thức ăn và nước uống (các chất độc ngoại sinh). Để tồn tại, cơ thể phải có một cơ chế chống lại các tác nhân độc hại và vai trò quan trọng này do gan đảm nhiệm.

Các chất độc nội sinh (H_2O_2 , bilirubin tự do, NH_3 , ..) và ngoại sinh (alcol, thuốc kháng sinh, thuốc ngủ,..) được gan giữ lại để chuyển thành các chất không độc và đào thải ra ngoài. Gan thực hiện chức năng khử độc theo 2 cơ chế:

4.1. Cơ chế cố định và thải trừ

Theo cơ chế này, các chất độc khi đến gan được gan giữ lại rồi đào thải nguyên dạng theo đường mật và không bị biến đổi về mặt hoá học. Các chất độc bao gồm các muối kim loại nặng (muối Cu, Pb,...), một số chất màu.

Người ta có thể thăm dò chức năng khử độc của gan bằng cách tiêm một chất màu (không hoặc ít độc) vào máu tĩnh mạch và lấy máu, định lượng chất màu tại những thời điểm nhất định. Nếu chức năng gan tốt, chất màu sẽ bị gan giữ lại để thải trừ qua đường mật và hàm lượng chất màu trong máu sẽ giảm nhanh chóng theo thời gian.

4.2. Cơ chế hóa học

Đây là cách khử độc chính và quan trọng của gan. Đặc điểm của quá trình này là chất độc được biến đổi hoá học thành chất không độc, dễ tan trong nước để đào thải ra ngoài. Ví dụ như quá trình tạo urê từ NH_3 , quá trình thủy phân H_2O_2 .

Khử độc theo cơ chế hóa học gồm những quá trình chính sau:

– **Phản ứng oxy hoá:** Phản ứng oxy hoá các chất hoá học hoặc thuốc của gan được thực hiện bởi các enzym cytochrom P-450, *flavin monooxygenase*, *amino oxidase* hoặc các *dehydrogenase*.

– **Phản ứng khử:** Khử aldehyd và ceton, khử nhóm nitro.

– **Phản ứng thủy phân.**

– **Phản ứng liên hợp:** Liên hợp với acid glucuronic, acid sulfuric, glycin, ... Ví dụ: bilirulin tự do, phenol, các dẫn xuất phenol, các steroid,... liên hợp với acid glucuronic đào thải theo đường mật hoặc theo nước tiểu.

5. MỘT SỐ XÉT NGHIỆM HOÁ SINH THÔNG THƯỜNG ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG BỆNH LÝ CỦA GAN

Bệnh lý về gan có thể gây tổn thương tế bào gan, gây tình trạng ứ mật hoặc gây suy giảm chức năng tế bào gan. Tùy loại bệnh và giai đoạn bệnh mà mức độ tổn thương tế bào ứ mật hoặc suy giảm chức năng gan sẽ biểu hiện ở những mức độ khác nhau.

5.1. Các xét nghiệm đánh giá tổn thương hủy hoại tế bào gan

– **Aminotransferase (Transaminase) huyết thanh:** Aspartat-aminotransferase (AST) hay glutamat oxaloacetat transaminase (GOT) và alanin-aminotransferase (ALT) hay glutamat pyruvat transaminase (GPT) là 2 enzym được sử dụng rộng rãi trong đánh giá sự tổn thương của tế bào gan. AST được phân bố rộng rãi trong các mô của cơ thể, có nhiều ở gan, tim, cơ xương; hoạt độ AST và ALT bình thường trong huyết tương ở nam giới là 10-50 U/L và nữ là 10-35 U/L. ALT tồn tại chính trong tế bào gan.

– **γ glutamyltransferase (GGT) huyết thanh:** γ GT là enzym gắn ở màng tế bào có nồng độ cao trong thận và gan. γ GT có nồng độ cao trong gan, thận và tụy. Hoạt độ γ GT bình thường trong huyết tương đo ở nam giới là 9-40 U/L và ở nữ giới là 9-35 U/L.

– **Lactat dehydrogenase (LDH) huyết thanh:** Hoạt độ LDH bình thường trong huyết thanh đo ở nam là 135-225 U/L và ở nữ là 134- 215 U/L. Việc phân tích các isozym LDH huyết thanh có thể cho những thông tin có giá trị hơn về bệnh lý mô sản sinh các isozym (LDH5 có nhiều nhất ở gan, cơ xương) LDH1 có nhiều ở cơ tim.

– **Glutamat dehydrogenase (GLDH) huyết thanh:** Là enzym có nhiều ở ty thể tế bào gan, tim, thận. Hoạt độ GLDH bình thường trong huyết tương đo ở nam giới là 9-40 U/L và ở nữ giới là 9-35 U/L.

5.2. Các xét nghiệm đánh giá tình trạng ứ mật

– **Phosphatase kiềm (ALP = alkaline phosphatase) huyết thanh:** ALP có nguồn gốc chủ yếu ở xương (tạo cốt bào), phần nhỏ hơn ở microsom gan và vì vậy ALP được sử dụng nhiều nhất trong chẩn đoán lâm sàng bệnh gan và bệnh xương. Hoạt độ ALP bình thường trong huyết tương là 30-90 U/L.

– **Các xét nghiệm về bilirubin huyết thanh:** Nồng độ bilirubin liên hợp và bilirubin tự do huyết thanh là những thông số có giá trị trong chẩn đoán vàng da và bệnh gan có tắc mật. Nồng độ trung bình của bilirubin toàn phần huyết tương ở người trưởng thành khoẻ mạnh < 1 mg/dL (< 17 mmol/ L), trong đó bilirubin tự do < 0,8 mg/dL (bilirubin liên hợp < 0,2 mg/dL).

5.3. Các xét nghiệm thăm dò, đánh giá chức năng gan

– **Nghiệm pháp BSP:** Nghiệm pháp căn cứ vào khả năng giữ chất màu bromo-sulfo-phtalein (BSP) trong huyết tương và thải vào mật của gan.

– **Albumin huyết thanh:** Nồng độ albumin huyết thanh bình thường dao động từ 35 g/L- 50 g/L, chiếm 53% - 65% protein toàn phần huyết thanh. Albumin là protein có ý nghĩa nhất để định tính khả năng tổng hợp chất của gan.

– **Alpha-foetoprotein (AFP)** không phản ánh tổn thương gan hoặc suy giảm chức năng gan mà thường dùng giúp chẩn đoán ung thư gan nguyên phát. AFP là một glycoprotein có ở bào thai và biến mất sau khi sinh 4 tuần do gan ngừng tổng hợp. AFP tăng rất cao, hàng trăm lần so với bình thường ở ung thư gan nguyên phát, tăng ít hơn ở ung thư gan thứ phát, viêm gan virus cấp, viêm gan mạn tính.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Nêu thành phần hóa học và vai trò của mật trong tiêu hoá lipid ở ruột.
2. Vai trò của gan tham gia vào điều hoà glucose máu.
3. Ý nghĩa của việc tạo thể ceton của gan?
4. Vai trò của gan trong chuyển hoá protein.
5. Trình bày các cơ chế khử độc của gan.
6. Trình bày một số xét nghiệm thông thường đánh giá tình trạng bệnh lý của gan.

Chương X

HOÁ SINH THẬN VÀ NƯỚC TIỂU

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được chức năng bài tiết của thận.
2. Trình bày được vai trò của thận trong thăng bằng acid- base.
3. Liệt kê được các chất bất thường trong nước tiểu.

1. THẬN

Hai thận của người trưởng thành nặng khoảng 300 g, chiếm 0,5% khối lượng cơ thể. Thận sử dụng tới 8 - 10% tổng lượng oxy của cơ thể. Hàng ngày khoảng 1.000-1.500 lit máu qua thận, trong đó 10% làm nhiệm vụ cung cấp chất dinh dưỡng cho thận và 90% làm nhiệm vụ bài tiết. Thận có các chức năng chính sau: bài tiết các chất cặn bã; tham gia điều hoà thăng bằng acid-base; tham gia chuyển hoá các chất và tổng hợp một số chất chức năng nội tiết.

1.1. Chức năng bài tiết

Sự bài tiết nước tiểu xảy ra ở đơn vị chức năng của thận là nephron. Mỗi thận có khoảng 1 - 1,5 triệu nephron. Mỗi nephron gồm một bó bao mạch được bọc bởi bao Bowman, ống thận (bao gồm ống lượn gần, quai Henle, ống lượn xa và ống góp). Sự bài tiết nước tiểu nhờ hai quá trình siêu lọc và tái hấp thu. Siêu lọc là giai đoạn đầu của quá trình tạo thành nước tiểu, hàng ngày có tới 180 lit nước tiểu ban đầu được hình thành. Quá trình tái hấp thu xảy ra ở ống thận.

1.1.1. Quá trình lọc ở cầu thận

Mao mạch cầu thận cho nước và các chất có phân tử nhỏ trong máu qua lại dễ dàng và như một màng chắn các phân tử có kích thước lớn (các protein có trọng lượng phân tử >70.000). Vì vậy nước tiểu ban đầu (nước tiểu ở trong bao Bowman) có nồng độ các chất giống như trong huyết tương trừ protein. Nhiều yếu tố khác nhau ảnh hưởng đến quá trình siêu lọc của thận: kích thước của phân tử được lọc, tình trạng huyết động cục bộ hay lưu lượng máu, sự tích điện và hình dáng của phân tử protein.

Màng mạch cầu thận được cấu tạo bởi 3 lớp:

- Lớp nội mạc bao (Bowman): Là lớp tiếp giáp với mao mạch, ở đây có những cửa sổ đường kính 500 - 1000 Å.

- Màng cơ bản: Là lớp giữa, gồm 3 lớp dày khoảng 3200 Å.
- Màng biểu mô tiếp giáp với bao Bowman: Là những tế bào cao 350 – 500nm, có những khe trống khoảng 250 -500 Å.

1.1.2. Quá trình tái hấp thu ở ống thận

Ống thận được cấu tạo bởi một lớp tế bào có cấu tạo như nhung mao. Các chất được tái hấp thu ở ống thận rất khác nhau.

- *Chất không được tái hấp thu:* Một số chất được đào thải qua cầu thận nhưng không được tái hấp thu ở ống thận như inulin, manitol, natri hyposulfít. Vì vậy đo độ thanh thải của các chất này để đánh giá mức độ tổn thương của cầu thận.

- *Tái hấp thu hoàn toàn glucose:* Trong điều kiện bình thường, glucose được lọc qua cầu thận với tốc độ 150 g/24 giờ và hầu như được tái hấp thu hoàn toàn nên trong nước tiểu chỉ có 6 mg/24 giờ. Quá trình tái hấp thu ở ống lượn là quá trình vận chuyển tích cực cần năng lượng là ATP và nhờ chất đồng vận chuyển, đó là sự hấp thu Na^+ .

- *Tái hấp thu 99% nước:* Nước được tái hấp thu ở ống lượn gần, ống lượn xa, quai Henle và ống góp. Ở ống lượn gần, nước được tái hấp thu 80%, sự tái hấp thu nước ở đây được gọi là sự tái hấp thu “bắt buộc”, nước được tái hấp thu cùng với natri, sự tái hấp thu Na^+ , Cl^- và nước là tương đương cho nên nước tiểu không bị cô đặc hoặc hoà loãng. Ở quai Henle và ống lượn xa, 90% lượng nước còn lại được tái hấp thu, phụ thuộc vào ADH một hormon chống bài niệu.

- *Tái hấp thu phần lớn Na^+ , Cl^- và urê:* Sự tái hấp thu Na^+ rất phức tạp, ở ống lượn gần 70% muối được tái hấp thu. Sự hấp thu thay đổi ngược chiều với áp lực động mạch thận. Yếu tố chính gây sự tái hấp thu là áp suất thẩm thấu và áp lực thủy tĩnh trong mao mạch ống thận. Sự giảm của dòng máu qua thận (hạ huyết áp, giảm thể tích máu) gây tăng sự tái hấp thu ở ống lượn gần để hạ thấp lượng Na^+ đào thải ra nước tiểu và ngược lại.

Sự tái hấp thu Na^+ ở ống lượn là quá trình tích cực đòi hỏi năng lượng lớn tương đương với sự tiêu thụ 24 g glucose/24 giờ, nghĩa là chiếm 90% sự tiêu thụ oxy của thận. Cl^- được tái hấp thu thụ động song song với Na^+ . Ở quai Henle, sự tái hấp thu Na^+ là thụ động theo gradient điện thế gây ra bởi Cl^- . Ở ống góp cũng có sự tái hấp thu Na^+ và chịu ảnh hưởng của aldosteron. Cuối cùng lượng natri còn lại trong nước tiểu là 100 – 150 mEq/24 giờ.

Urê được tái hấp thu đến 40 –50%, là quá trình tái hấp thu thụ động hoàn toàn và phụ thuộc vào nồng độ urê trong máu.

- *Chất được bài tiết ở cầu thận, ống thận và tái hấp thu ở ống thận:* Acid uric được cầu thận lọc khoảng 6 mg/phút, ống thận bài tiết khoảng 6 mg/phút. Ở ống thận 95 – 98% lượng đó được tái hấp thu, lượng acid uric đào thải khoảng 0,33 mg/phút tương đương 600 mg/ 24 giờ. Creatinin được lọc qua cầu thận và cũng được tái hấp thu ở ống thận. Creatinin được coi như một chỉ số để theo dõi chức năng thận.

– *Tái hấp thu protein*: Thận tái hấp thu phần lớn những protein đã được lọc qua cầu thận. 99% albumin lọc qua cầu thận được tái hấp thu ở ống lượn gần. Đối với các protein có trọng lượng phân tử nhỏ cũng được tái hấp thu hầu hết ở ống lượn gần. Bởi vậy, protein được đào thải ra nước tiểu một lượng không đáng kể. Các xét nghiệm thông thường không phát hiện được và được coi như không có protein.

1.2. Chức năng chuyển hoá

Chuyển hoá chất xảy ra ở thận rất mạnh nhằm cung cấp năng lượng cho thận hoạt động (thận sử dụng 10% lượng oxy của toàn cơ thể).

– Trong thận chuyển hoá carbohydrat chiếm ưu thế, chu trình pentose xảy ra không mạnh, chủ yếu là con đường đường phân.

– Với chuyển hoá lipid, các lecithin được khử phosphat nhờ glycerophosphatase, các thể cetoníc được thoái hoá hoàn toàn.

– Với chuyển hoá protein, thận có nhiều hệ thống enzym khử amin. Cũng như gan, thận có quá trình khử nước của creatin tạo thành creatinin và ngưng tụ acid benzoic với glycin để tạo thành acid hyppuric.

1.3. Vai trò của thận trong thăng bằng acid - base

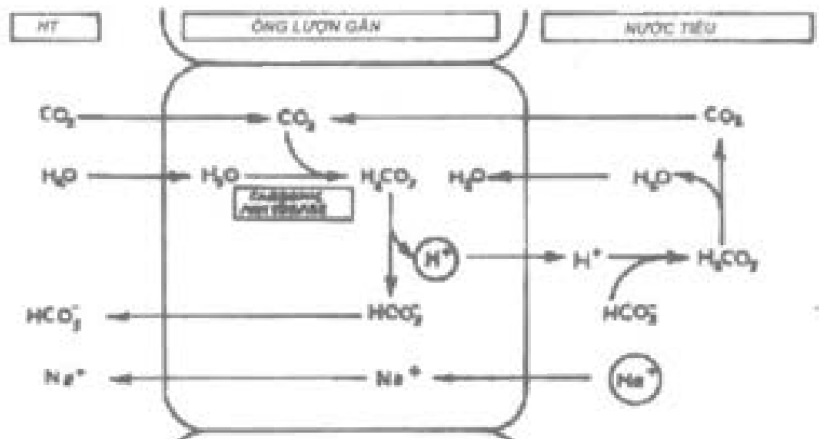
Thận điều hoà thăng bằng acid - base bằng cách tái hấp thu bicarbonat, giữ lại Na^+ bài tiết H^+ và đào thải các acid không bay hơi như acid lactic, thể cetoníc, acid sulfuric (sản phẩm của chuyển hoá protid), acid phosphoric (sản phẩm của chuyển hóa các phospholipid). Các acid này kết hợp với các cation mà chủ yếu là Na^+ . Các cation này sẽ được tái hấp thu ở tế bào ống thận thế chỗ cho ion H^+ đào thải ra ngoài.

Có 3 cơ chế chính điều hoà thăng bằng acid - base nhằm duy trì lượng bicarbonat có trong khu vực ngoài tế bào (hình 10.1):

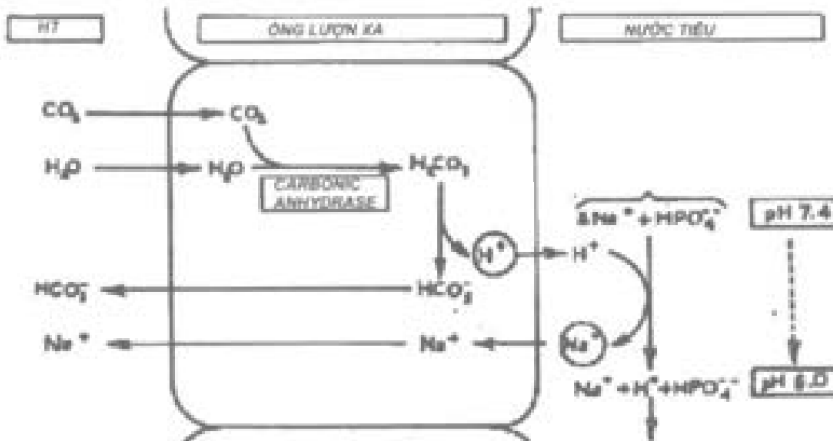
– *Thận tái hấp thu bicarbonat*: Gần 90% bicarbonat được tái hấp thu ở ống lượn gần. Trong tế bào ống thận CO_2 và H_2O được tạo thành trong các quá trình chuyển hoá, sẽ chuyển thành H_2CO_3 dưới tác dụng của carbonic anhydrase. H_2CO_3 phân ly thành H^+ và HCO_3^- . Ion H^+ được bài tiết ra khỏi tế bào ống thận, HCO_3^- cùng với Na^+ được tái hấp thu trở lại máu.

– *Thận đào thải ion H^+ dưới dạng muối acid và acid không bay hơi*: ở ống lượn xa ion H^+ được đào thải thế chỗ cho Na^+ đã được tái hấp thu cùng với HCO_3^- , Na^+ từ các muối phosphat dinatri chuyển thành muối phosphat mononatri, pH của nước tiểu cũng giảm. Thận đào thải các acid không bay hơi như thể cetoníc, acid sulfuric, acid phosphoric.

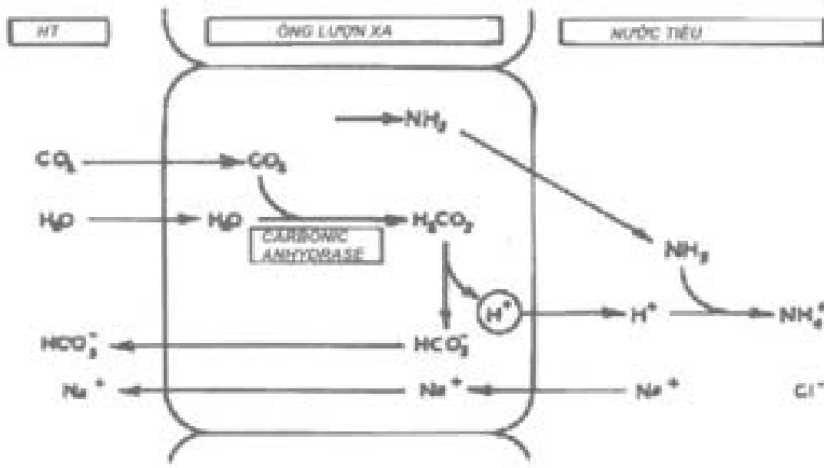
– *Thận đào thải ion H^+ dưới dạng muối amon*: Một cơ chế nữa cũng xảy ra ở ống lượn xa là tế bào ống thận bài tiết ion H^+ dưới dạng muối amoni. Ở tế bào ống lượn xa, amonic được tạo ra chủ yếu do thủy phân glutamin dưới tác dụng của glutaminase; amoniac khuếch tán thụ động ra nước tiểu cùng với H^+ đào thải dưới dạng muối amoni. Hàng ngày có khoảng 30 – 50 mEq ion H^+ được đào thải dưới dạng muối amoni và khoảng 10 – 30 mEq dưới dạng các muối acid khác.



Sự tái hấp thu bicarbonat



Sự đào thải ion H^+



Sự đào thải H^+ dưới dạng muối amoni

Hình 10.1. Vai trò của thận trong thăng bằng acid-base

1.4. Chức phận nội tiết

Thận có vai trò điều hằng định nội môi, thăng bằng nước - điện giải, và huyết áp thông qua hệ thống renin - angiotensin - aldosteron.

Hệ thống bên cạnh cầu thận tổng hợp bài tiết ra một enzym là renin trọng lượng phân tử 40.000, có tác dụng thủy phân protein. Renin được bài tiết vào tĩnh mạch thận. Trong máu, renin tác dụng đặc hiệu trên protein là angiotensinogen được tổng hợp từ gan. Renin thủy phân liên kết peptid giữa acid amin thứ 10 và 11 giải phóng angiotensin I, không có tác dụng sinh học gồm 10 acid amin. Một enzym khác của máu cắt 2 acid amin ở đầu C tận (His và Leu) của angiotensin I tạo thành angiotensin II có các tác dụng sinh học. Co mạch và tăng huyết áp mạnh gấp 50 lần so với adrenalin, co cơ trơn, tăng bài tiết aldosteron của vỏ thượng thận.

Angiotensin II có đời sống ngắn, sẽ nhanh chóng bị enzym aminopeptidase thủy phân cắt Asp ở đầu N tận tạo thành angiotensin III. Angiotensin II và III có chất thu thể ở màng tế bào vùng cầu của vỏ thượng thận và chúng kiểm soát sự tổng hợp, bài tiết aldosteron.

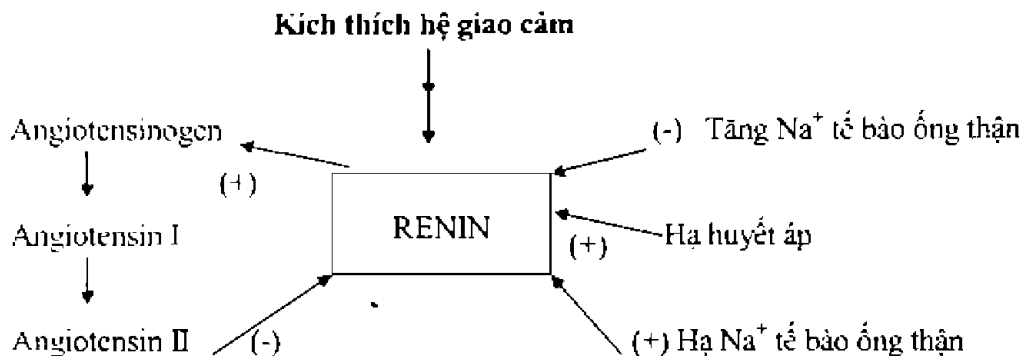
- Sự điều hoà bài tiết và giải phóng renin

+ Hệ thống thần kinh giao cảm và catecholamin điều hoà giải phóng renin qua trung gian của chất cảm thụ beta adrenergic (chất giải phóng adrenalin). Hệ giao cảm bị kích thích gây tăng bài xuất renin.

+ Thay đổi áp suất tiểu động mạch: hạ huyết áp, lưu lượng máu đến thận giảm làm tăng sự bài tiết renin.

+ Tăng nồng độ Na^+ ở tế bào ống thận làm giảm bài tiết renin và ngược lại.

+ Angiotensin II ức chế ngược lại sự bài tiết renin. Hiện tượng ức chế ngược này có vai trò quan trọng trong điều hoà hệ thống renin - angiotensin (hình 10. 2)



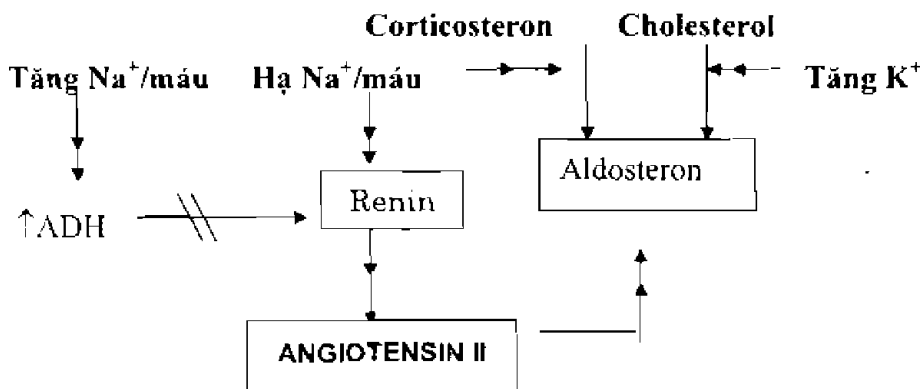
Hình 10.2. Cơ chế điều hoà bài xuất renin

- Sự điều hoà tổng hợp và bài tiết aldosteron

+ Nồng độ Na^+ máu: Sự tổng hợp aldosteron tăng khi nồng độ Na^+ máu hạ. Khi Na^+ máu hạ hơn 10 mEq/l, aldosteron được tăng tập hợp bằng cách chuyển corticosteron thành aldosteron.

+ Nồng độ K^+ máu: sự tăng K^+ máu sẽ kích thích sự chuyển cholesterol thành pregnenolon để thành aldosteron.

Nồng độ Na^+ trong máu tăng (áp suất thẩm thấu khu vực ngoài tế bào tăng và ảnh hưởng đến tế bào vùng dưới đồi) gây tăng bài xuất ADH dẫn đến sự tăng tái hấp thu nước ở ống thận và tác dụng trở lại đến sự bài tiết renin (hình 10.3).



Hình 10.3. Điều hoà bài tiết aldosteron

Thận bài tiết yếu tố tạo hồng cầu (erythropoietin), các loại prostagladin và vitamin D3.

2. NƯỚC TIÊU

Nước tiểu là dịch bài xuất quan trọng nhất chứa phần lớn các chất cặn bã của cơ thể. Những thay đổi về các chỉ số hoá lý và đặc biệt là những thay đổi về thành phần hoá học của nước tiểu phản ánh các rối loạn chuyển hoá.

2.1. Tính chất chung của nước tiểu

2.1.1. Thể tích nước tiểu

Thể tích nước tiểu trung bình ở người lớn trong 24 giờ khoảng 1.000- 1.400 mL, tương đương 18 – 20 ml/kg thể trọng. Thể tích nước tiểu thay đổi theo điều kiện sinh lý, bệnh lý. Lượng nước tiểu ít khi uống ít nước hoặc làm việc trong điều kiện ẩm và nóng ra nhiều mồ hôi. Trong một số trường hợp bệnh lý, nước tiểu có thể >2500 ml./24 giờ (Ví dụ: bệnh đái tháo đường, đái tháo nhạt). Lượng nước tiểu cũng có thể dưới 750 ml./24 giờ trong trường hợp thiếu niệu hoặc vô niệu (viêm cầu thận cấp, viêm ống thận cấp do ngộ độc, mất máu, bồng năng).

2.1.2. Các tính chất vật lý của nước tiểu

- **Màu sắc:** Nước tiểu có màu từ vàng nhạt đến màu hổ phách tùy theo lượng nước tiểu và độ đậm đặc. Những sắc tố chính trong nước tiểu là các sản phẩm có nitơ như urobilin (sản phẩm oxy hoá của urobilinogen), các dẫn xuất của indoxyl. Ở bệnh gan - mật, nước tiểu có màu nâu vàng của bilirubin. Nước tiểu màu hồng đỏ có máu. Nước tiểu đục như nước vo gạo do có đường chấp.

Nước tiểu bình thường lấy trong điều kiện đúng quy cách thường trong suốt. Sau một để một thời gian ngắn, nước tiểu xuất hiện đám mây vẩn đục của những tế bào nội mô và urosomuroid, lơ lửng ở giữa hay đáy ống tùy theo tỷ trọng nước tiểu. Nước tiểu để chỗ mát hay lạnh có thể xuất hiện cặn acid uric, muối urat hoặc phosphat lắng xuống đáy lọ. Khi đun gần sôi, muối urat sẽ tan, nhưng muối phosphat không tan trong môi trường trung tính hoặc kiềm và tan trong môi trường acid nhẹ.

– *Độ sánh*: Độ sánh của nước tiểu bình thường cao hơn nước. Khi có máu, mù, protein, đường chấp nước tiểu sánh hơn và có nhiều bọt.

– *Mùi*: Nước tiểu có mùi đặc biệt, để ngoài không khí nước tiểu có mùi khai do ure biến đổi thành amoniac. Trong một số trường hợp bệnh lý nước tiểu có mùi ceton, mùi hôi.

– *Sức căng bề mặt của nước tiểu*: Sức căng bề mặt của nước tiểu thấp hơn nước khoảng 64 – 69 dyne/cm² (sức căng bề mặt của nước là 72 dyne/cm²). Trong viêm gan, tắc mật, nước tiểu có muối mật gây giảm sức căng bề mặt.

– *Tỷ trọng*: Tỷ trọng nước tiểu thay đổi trong ngày. Tỷ trọng của nước tiểu 24 giờ ở điều kiện 15°C dao động trong khoảng 1,005 – 1,030, trung bình là 1,018 ± 0,022. Trường hợp đái tháo đường, tỷ trọng nước tiểu có thể tới 1,03 – 1,04, trường hợp đái tháo nhạt tỷ trọng nước tiểu thấp.

– *pH*: pH của nước tiểu 24 giờ hơi acid, trong khoảng 5 - 6 pH, trung bình là 5,8. pH nước tiểu acid do sự có mặt của acid acetoacetic, acid uric, phosphat acid và các muối amoni. pH thay đổi theo chế độ ăn: ăn nhiều rau, pH nước tiểu acid nhẹ, có khi trung tính hoặc hơi kiềm; ăn nhiều thịt pH nước tiểu acid mạnh; lao động mạnh về cơ bắp, hoạt động thể dục thể thao làm tăng độ acid của pH nước tiểu. Trong đái tháo đường nặng, pH nước tiểu acid do bài xuất các thể ceton. Các trường hợp viêm bể thận và bàng quang, pH nước tiểu trở nên kiềm do phản ứng lên men amoniac. Ở bệnh nhân viêm dạ dày đa acid, pH nước tiểu sau bữa ăn thường kiềm.

2.1.3. Thành phần hoá học của nước tiểu

Bảng 10.1. Thành phần trung bình các chất trong nước tiểu 24 giờ

Anion (gam)	Cation (gam)	Chất hữu cơ (gam)
clorua 6 – 12	Na ⁺ 4,0 – 6,0	ure 20 – 30
phosphat 2,5 – 4,0	K ⁺ 2,0 – 3,0	creatinin 1,0 – 1,8
sulfat 2,0 – 3,5	Ca ⁺⁺ 0,15 – 0,25	acid uric 0,4 – 0,8
	NH ₄ ⁺ 0,3 – 1,2	acid amin 2,0 – 4,0
	Mg ⁺⁺ 0,10 – 0,20	acid hyppuric 0,1 – 1,0

Các chất vô cơ

– Clorua: Nồng độ clo trong nước tiểu phụ thuộc vào chế độ ăn. Trong viêm thận, nhiễm trùng clo giảm trong nước tiểu.

– Phosphat: Sự bài xuất phosphat tăng ở nước tiểu gập trong các bệnh nhuyễn xương, ưu năng tuyến giáp và thiếu năng cận giáp trạng.

Các chất hữu cơ

– Urê: Lượng nitơ từ urê trong nước tiểu chiếm 80 – 85% nitơ toàn phần của nước tiểu. Nồng độ urê trong nước tiểu tỷ lệ thuận với chế độ ăn giàu đạm, sốt cao, đái tháo đường, ưu năng tuyến thượng thận, nhiễm độc asenic và phospho. Nồng độ urê trong nước tiểu giảm do tổn thương biểu mô ống thận như viêm thận cấp do nhiễm độc.

– Creatinin: Sự bài xuất creatinin trung bình ở người trưởng thành nam giới là 20 – 25 mg/kg thể trọng. Teo cơ, thoái hoá cơ, ưu năng tuyến cận giáp trạng creatinin trong nước tiểu tăng.

– Acid uric: Chế độ ăn nhiều đạm, lượng acid uric tăng. Trong viêm thận, bệnh chuyển hoá nucleoprotein ở tế bào như bệnh bạch cầu, acid uric nước tiểu tăng.

– Acid amin: Nước tiểu chứa tất cả acid amin, mỗi acid amin chiếm khoảng 10 – 30 mg trong nước tiểu 24 giờ; riêng glycine và histidine có nồng độ nhiều hơn, khoảng trên 100 mg/ 24 giờ. Ở phụ nữ sự bài xuất histidine cao nhất vào giữa ngày thứ 15 – 20 của chu kỳ kinh nguyệt.

– Các hormon, vitamin, enzym: Trong nước tiểu có amylase; các vitamin B1, PP, C và các dạng dẫn xuất của chúng; các hormon sinh dục nam, sinh dục nữ, vô thượng thận dưới dạng dẫn xuất glucocorticoid.

Việc định lượng một số chất trên trong nước tiểu có giá trị chẩn đoán một số bệnh.

2.2. Các chất bất thường trong nước tiểu

Các chất được gọi là bất thường là những chất chỉ xuất hiện trong các trường hợp bệnh lý.

– *Carbohydrat*: Nước tiểu bình thường có một lượng nhỏ các ose như: glucose, fructose, arabinose, galactose, nên nước tiểu có tính khử yếu và khó phát hiện bằng phản ứng khử thuốc thử Felling. Trong bệnh đái tháo đường, nồng độ glucose trong máu tăng quá ngưỡng (1,7 g/l) và bị đào thải ra nước tiểu. Trường hợp glucose máu không cao nhưng khả năng tái hấp thu của ống thận giảm, thì glucose xuất hiện trong nước tiểu. Trong một số bệnh rối loạn enzym bẩm sinh trong nước tiểu xuất hiện galactose, fructose.

– *Protein*: Nước tiểu bình thường có một lượng nhỏ protein, khoảng 50 – 100 mg/24 giờ, bao gồm 55-60% nguồn gốc huyết thanh (trong đó 40% là albumin, còn lại là IgG và các mảnh của IgA, chuỗi nhẹ lambda, kappa) khoảng 40% là các glycoprotein có nguồn gốc từ thận và các đường dẫn nước tiểu. Với nồng độ protein ít, các xét nghiệm thông thường không phát hiện được nên nước tiểu người bình thường được coi

là không có protein. Nồng độ protein trong nước tiểu >150 mg/24 giờ được coi là bệnh lý. Bệnh đái tháo đường với tổn thương sớm ở thận xuất hiện một lượng albumin rất nhỏ trong nước tiểu, gọi là albumin niệu vi lượng.

– *Các chất cetonic*: Nước tiểu bình thường chứa vài miligam acid acetic/1 lít nước tiểu và vài trăm miligam acid beta hydroxybutyric. Các chất này tăng trong trường hợp đói lâu ngày, trong bệnh đái tháo đường và sau một số trường hợp dùng thuốc mê.

– *Sắc tố mật, muối mật*: Sắc tố mật là bilirubin liên hợp, sắc tố mật và muối mật xuất hiện ở nước tiểu trong các trường hợp tổn thương gan và đường mật, nhất là trong các trường hợp vàng da do viêm gan và tắc mật.

– *Hồng cầu và hemoglobin*: Nước tiểu có hồng cầu trong viêm thận cấp, lao thận và ung thư thận. Nước tiểu có hemoglobin trong các trường hợp sốt rét ác tính, hoàng đản do tiêu huyết, bong nặng.

– *Porphyrin*: Người bình thường hàng ngày bài xuất khoảng 50 –200 mg porphyrin. Có hai loại porphyrin niệu: (1) porphyrin niệu vô căn nguyên nhân di truyền do thiếu một enzym của quá trình tổng hợp Häm ở tuỷ xương hoặc ở gan; (2) Porphyrin niệu thứ phát do nhiễm các chất độc có tác dụng ức chế quá trình tổng hợp Häm.

– *Dưỡng chấp*: Nước tiểu có dưỡng chấp trong trường hợp bệnh giun chỉ gây tổn thương bạch mạch tại chỗ liên quan tới đường bài xuất nước tiểu.

– *Nitrit*: Nitrit được tạo thành từ nitrat bị khử bởi các enzym reductase do một số vi khuẩn sản xuất ra. Vì vậy sự có mặt nitrit trong nước tiểu biểu hiện hiện tượng nhiễm trùng đường tiết niệu.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày cơ chế lọc và tái hấp thu protein của thận.
2. Trình bày vai trò của thận trong thăng bằng acid-base.
3. Trình bày các chất bất thường trong nước tiểu.

Chương XI

HÓA SINH MÁU VÀ DỊCH SINH HỌC

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được thành phần hóa học cơ bản của máu, vai trò của từng thành phần.
2. Trình bày được vai trò và chức năng một số loại protein chính trong huyết thanh.
3. Trình bày được thành phần hóa học của dịch não tủy.
4. Trình bày được thành phần hóa học của sữa mẹ.
5. Trình bày được thành phần của dịch vị.

1. HOÁ SINH MÁU

Máu lưu thông trong hệ tuần hoàn và thực hiện nhiều chức năng sinh lý quan trọng. Máu người chiếm khoảng 1/13 trọng lượng cơ thể (dao động từ 4-5 lít). Máu tập trung nhiều ở cơ (40%), phổi (6,5%) và thận (7,5%). Sự phân bố máu trong cơ thể thay đổi tùy theo trạng thái sinh lý của cơ thể. Máu gồm cơ huyết tương chiếm 55-60% thể tích máu và huyết cầu (gồm hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu) chiếm 40-45% thể tích máu.

1.1. Các chức năng sinh lý của máu

- **Chức năng dinh dưỡng:** Máu vận chuyển các chất dinh dưỡng (từ hệ thống tiêu hóa) tới các mô.
- **Chức năng bài tiết:** Máu vận chuyển các chất cặn bã (sản phẩm thoái hóa chất) từ các mô tới cơ quan bài tiết (thận, da, phổi, ruột) để đào thải ra ngoài.
- **Chức năng hô hấp:** Máu đưa oxy từ phổi đến các mô của cơ thể đồng thời thu nhận CO₂ từ mô đến phổi và đào thải ra ngoài.
- **Chức năng bảo vệ:** Thông qua hệ thống bạch cầu, kháng thể, kháng độc tố...có ở trong máu.
- **Chức năng điều hòa:** Máu tham gia điều hòa thông qua việc vận chuyển các hormon từ các tuyến nội tiết đến các tổ chức. Máu duy trì thăng bằng acid - base của cơ thể. Máu điều hòa thăng bằng nước nhờ tác dụng lên sự trao đổi nước giữa dịch lưu thông và dịch mô. Ngoài ra máu còn tham gia điều hòa thân nhiệt.

Việc nghiên cứu về máu có nhiều giá trị trọng lâm sàng bởi những thay đổi các chỉ số hóa lý của máu cũng như những thành phần hóa học của máu phản ánh những thay đổi chức năng của nhiều cơ quan trong cơ thể.

1.2. Tính chất lý hóa của máu

– **Tỷ trọng:** Bình thường tỷ trọng của máu từ 1,050-1,060 (trung bình 1,056), trong đó tỷ trọng huyết tương 1,024 và tỷ trọng huyết cầu 1,093.

– **Độ nhớt:** Bình thường độ nhớt của máu gấp 4-5 lần so với nước ở 38°C. Độ nhớt của máu phụ thuộc vào số lượng huyết cầu và nồng độ protein.

– **Áp suất thẩm thấu:** Yếu tố quyết định áp suất thẩm thấu của máu là các phân tử hữu cơ và các ion có trong máu, chủ yếu là Na^+ , Cl^- , HCO_3^- và các chất khác.

– **Chỉ số khúc xạ:** Chỉ số khúc xạ của huyết tương thay đổi từ 1,3487 đến 1,3517. Chỉ số này phụ thuộc vào nồng độ các muối vô cơ và nồng độ protein (chủ yếu là nồng độ protein).

– **pH và hệ đệm của máu:** pH máu người và động vật cao cấp hằng định, dao động trong khoảng 7,38-7,42. pH máu luôn được duy trì ổn định nhờ cơ chế điều hòa mạnh mẽ thông qua các hệ thống đệm của máu và sự điều tiết của các cơ quan như phổi và thận.

1.3. Thành phần của máu

Mặc dù có nhiều chất khác nhau không ngừng được đưa vào máu và đào thải ra khỏi máu song thành phần hóa học của máu khá ổn định. Thành phần hóa học của máu phản ánh tình trạng sinh lý của cơ thể.

Thành phần hóa học của máu toàn phần, huyết tương và huyết cầu rất khác nhau.

Bảng 11.1. Tỷ lệ nước và chất khô trong máu

	Nước (%)	Chất khô (%)
Máu toàn phần	76 - 85	15 - 24
Huyết tương	90 - 91	9 - 10
Huyết cầu	57 - 68	32 - 43

1.3.1. Thành phần huyết cầu

Hồng cầu: Số lượng hồng cầu người ở nam giới: 4,5-5 triệu/ mm^3 , nữ: 4-4,5 triệu/ mm^3 . Chức năng chính của hồng cầu là chức năng hô hấp (vận chuyển O_2 và CO_2). Ngoài ra hồng cầu còn tham gia điều hòa cân bằng acid - base, trao đổi muối - nước, khử độc H_2O_2 và nhiều quá trình chuyển hóa khác.

Thành phần hóa học của hồng cầu: 57-68% là nước, còn lại là chất khô. Hemoglobin chiếm khoảng 95% các chất hữu cơ, tương đương với 43-40% khối lượng hồng cầu hay 15 g hemoglobin/dL máu. Lượng hemoglobin thay đổi theo lứa tuổi và có nhiều loại hemoglobin. Ngoài hemoglobin, hồng cầu còn chứa một số protein khác như các enzym, các protein cấu trúc và các sản phẩm chuyển hóa khác.

Màng hồng cầu có chứa các chất quyết định nhóm máu mang tính kháng nguyên của hồng cầu, bản chất là gluco-protein và gluco-lipid.

Bạch cầu: Số lượng bạch cầu trong 1 lít máu khoảng $7000/\text{mm}^3$ ở nam và $6.800/\text{mm}^3$ ở nữ. Khác với hồng cầu, bạch cầu có nhân, có ty thể, nồng độ acid nucleic cao và có quá trình phosphoryl oxy hóa. Bạch cầu chứa nhiều glycogen, protein, các enzym chuyên hóa carbohydrat. Chức năng của bạch cầu là bảo vệ cơ thể thông qua cơ chế miễn dịch tế bào và miễn dịch dịch thể.

Tiểu cầu: Là tế bào đặc biệt không có acid nucleic. Thành phần tiểu cầu gồm: protein 57%; lipid 19%; carbohydrat rất ít. Chức năng cơ bản của tiểu cầu là tham gia quá trình đông máu.

1.3.2. Thành phần huyết tương

Huyết tương gồm 91% là nước và 9% là chất khô.

Thành phần khí

100 ml máu động mạch chứa 18 đến 20 ml oxy trong đó có 0,3 ml ở dạng hòa tan, còn lại kết hợp với hemoglobin của hồng cầu. Trong 100 ml có 45 đến 50 ml CO_2 , trong đó 75% ở huyết tương, 25% ở hồng cầu và tồn tại cả ở 3 dạng: hòa tan, dạng HCO_3^- và dạng kết hợp với hemoglobin.

Các chất vô cơ

Các chất vô cơ trong huyết thanh gồm các cation Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} ...; các anion Cl^- , HCO_3^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} ...; các yếu tố vi lượng I_2 , Cu, Fe, Zn... Các cation và anion ở dạng ion hóa hoặc ở dạng phức với protein.

– Nồng độ các chất vô cơ trong máu được tính theo nồng độ mili đương lượng trong 100 ml hay 1000 ml (mEq % hay mEq ‰), là khối lượng ion tính ra mg chia cho hóa trị của ion đó.

$$1 \text{ mEq của } \text{Na}^+ = \frac{23 \text{ mg}}{1} = 23 \text{ mg}$$

$$1 \text{ mEq của } \text{Ca}^{2+} = \frac{40 \text{ mg}}{2} = 20 \text{ mg}$$

Nồng độ điện giải trong huyết thanh tính ra mEq/l:

Cation		Anion	
Na^+	142 mEq/l	Cl^-	103 mEq/l
K^+	5	HCO_3^-	27
Ca^{++}	5	HPO_4^{2-}	2
Mg^+	3	SO_4^{2-}	1
		Protein	26
		Acid hữu cơ	5
Tổng cộng	155	Tổng cộng	155

Cách biểu thị nồng độ các chất điện giải theo mEq cho thấy có sự cân bằng anion và cation ở dịch trong và dịch ngoài tế bào.

– Bình thường các chất điện giải trong máu có nồng độ tương đối ổn định. Trong các điều kiện bệnh lý sẽ dẫn đến sự tăng hoặc giảm nồng độ các chất quá mức bình thường: Na^+ tăng trong viêm thận, giảm trong thiếu năng vỏ thượng thận (bệnh Addison); Clo tăng trong choáng phản vệ, viêm thận mạn tính, thận nhiễm mỡ và giảm trong tắc môn vị, nôn nhiều, ỉa chảy, tắc mật và bệnh Addison; Ca^{2+} tăng trong cường giáp trạng và giảm trong thiếu năng giáp trạng, còi xương, mềm xương; Phospho tăng trong thiếu năng giáp trạng, viêm thận và giảm trong còi xương, cường giáp trạng.

Các chất hữu cơ chính

– *Protein toàn phần*: Trong huyết thanh protein toàn phần dao động trong khoảng $73,10 \pm 6,06$ g/L. Chức năng của protein là duy trì áp suất keo trong huyết tương. Tác dụng của áp suất keo là ngăn chặn sự mất dịch từ mô. Lượng protein toàn phần trong huyết tương bị ảnh hưởng bởi tình trạng dinh dưỡng, chức năng gan và thận, rối loạn chuyển hóa và một số tình trạng bệnh lý.

– *Albumin*: Albumin có trọng lượng phân tử khoảng 66.000 và chiếm khoảng hơn một nửa lượng protein toàn phần. Albumin đóng vai trò tạo áp suất keo, vận chuyển các chất kém hòa tan như acid béo, bilirubin, các hormon, can xi, kim loại, thuốc và vitamin. Nồng độ albumin trong huyết thanh bình thường dao động trong khoảng $56,67 \pm 5,28$ g/dL (nam), $53,72 \pm 4,26$ g/dL (nữ). Giảm albumin huyết thanh thường gặp trong bệnh gan (do giảm sản xuất), bệnh về thận (do tăng sự đào thải). Tăng albumin gặp trong mất nước hay khi truyền albumin.

– *Prealbumin*: Prealbumin còn được gọi là prealbumin-gắn với thyroxin có trọng lượng phân tử vào khoảng 54.000. Chức năng chủ yếu của protein này là vận chuyển thyroxin và triiodothyroxine. Prealbumin là một protein chỉ điểm rất nhạy để đánh giá tình trạng dinh dưỡng vì thời gian bán hủy của nó rất ngắn. Prealbumin giảm nhiều trong bệnh gan do giảm tổng hợp song lại có thể tăng trong bệnh thận khi mà màng cầu thận không lọc được.

– *Ceruloplasmin*: là alpha-2 globulin, có chức năng vận chuyển đồng và được tổng hợp ở gan. Ceruloplasmin vận chuyển khoảng 90% đồng của huyết tương. 10% đồng còn lại được gắn với albumin. Ceruloplasmin tăng trong viêm gan, xơ gan, ung thư bạch cầu cấp ở những bệnh nhân bị Hodgkin, hen phế quản và phụ nữ có thai hay dùng thuốc tránh thai bằng đường uống. Ceruloplasmin giảm ở bệnh Wilson, những trường hợp suy dinh dưỡng, viêm gan mạn tính.

– *Transferrin*: Transferin là beta glycoprotein có vai trò trong vận chuyển sắt từ quá trình thoái hoá hem hay hấp thu từ thức ăn đến nơi mà hồng cầu được tổng hợp ở tủy xương. Nồng độ transferin trong khoảng 25–50 mmol/L. Transferin giảm trong hồng, nhiễm khuẩn, ung thư, bệnh gan, bệnh thận hay bệnh giảm transferin do di truyền. Transferin tăng trong thiếu máu do thiếu sắt.

– *C-reactive protein*: C-reactive protein (CRP) phản ứng với C polysaccharid của thành tế bào phế cầu. CRP là protein pha cấp và được tổng hợp ở gan. Việc định lượng CRP có giá trị trong việc theo dõi quá trình điều trị và tiến triển của bệnh.

– *Fibrinogen*: Fibrinogen là một glycoprotein hòa tan được tổng hợp bởi gan. Fibrinogen đóng vai trò như một cơ chất cho enzym thrombin trong quá trình đông máu. Fibrinogen giảm trong bệnh đông máu rải rác trong thành mạch, bệnh gan và bệnh di truyền giảm fibrinogen.

– *Kháng thể*: Kháng thể là thành phần chủ yếu của protein huyết thanh không được tổng hợp bởi gan mà được tổng hợp bởi dòng tế bào lympho B. Có 5 loại kháng thể khác nhau: IgG, IgA, IgM, IgD và IgE.

IgG là loại kháng thể có nồng độ cao nhất ở người trưởng thành ($13,68 \pm 0,93$ g/L) có trọng lượng phân tử vào khoảng 150.000. Trẻ sơ sinh không có khả năng sản xuất IgG nên lượng IgG ở trẻ sơ sinh là do mẹ truyền sang qua rau thai. Trẻ 3 tháng tuổi có hàm lượng IgG: 350-400 mg/dL. Trẻ 1 tuổi, hàm lượng IgG khoảng 700-800 mg/dl và nồng độ này tăng dần đến năm 16 tuổi.

IgA có trọng lượng phân tử khoảng 160.000; có trong nước bọt, nước mắt, dịch mũi và dịch ruột...Vai trò của IgA là bảo vệ bề mặt cơ thể khỏi sự nhiễm khuẩn. Ở người trưởng thành nồng độ IgA từ $3,26 \pm 0,11$ g/L. Ở trẻ sơ sinh, hàm lượng vào khoảng 25% của người lớn, đạt 50% vào tuổi thứ 3 và đạt 100% vào tuổi thứ 16.

IgM có trọng lượng phân tử khoảng 900.000, là kháng thể đầu tiên được sản xuất trong quá trình đáp ứng miễn dịch. Ở người trưởng thành, lượng IgM khoảng $0,93 \pm 0,17$ g/L. Trẻ em 4 tháng, hàm lượng IgM vào khoảng 50% so với người lớn và đến 8 tuổi thì hàm lượng IgM bằng người lớn.

IgD và *IgE* chiếm khoảng dưới 1% tổng số kháng thể trong huyết tương. Chức năng của IgD hiện nay chưa rõ ràng. IgE liên quan chặt chẽ với phản ứng dị ứng (bình thường $0,44 \pm 0,17$ mg/L).

Ngoài ra trong huyết thanh còn có nhiều loại protein khác với nồng độ thấp và nhiều chức năng của chúng hiện nay chưa được biết hết.

– *Lipid*: Lipid toàn phần trong huyết thanh trong khoảng 4-7 g/L bao gồm tricyclerid, phospholipid, steroid...Lipid được vận chuyển trong huyết thanh dưới dạng các hạt lipoprotein. Tùy theo tỷ trọng của các hạt mà người ta phân ra:

Lipoprotein tỷ trọng cao hay HDL (α lipoprotein): giàu phospholipid và protein. Nồng độ HDL trong huyết thanh của nam: 1,25-4,25 g/L; nữ 2,5-6,5 g/L.

Lipoprotein tỷ trọng thấp hay LDL (β lipoprotein): giàu cholesterol và nồng độ trong huyết thanh khoảng 3-4,5 g/L.

Lipoprotein tỷ trọng rất thấp hay VLDL (pre-lipoprotein): VLDL là dạng vận chuyển chủ yếu của triglycerid nội sinh.

Chylomicron hay CM: được tổng hợp ở thành ruột khi hấp thụ triglycerid và cholesterol ngoại sinh. Sau đó, CM theo bạch mạch vào ống ngực rồi vào máu. Đây là dạng vận chuyển của triglycerid ngoại sinh.

Cholesterol máu tồn tại dưới hai dạng cholesterol tự do và cholesterol este hóa. Nồng độ cholesterol toàn phần trong huyết thanh từ 1,5-2,0 g/L hay 4,0-6,5 mmol/L (trong đó cholesterol tự do: 1,1-1,6 g/L; cholesterol este hóa: 0,35-0,9 g/L). Tỷ số giữa

cholesterol este hóa và cholesterol toàn phần dao động trong khoảng 0,6-0,75. Tỷ số này có giá trị trong việc đánh giá chức năng gan.

– *Carbohydrat*: Glucid trong máu là glucose. Nồng độ glucose bình thường trong khoảng 80-120 mg% hay $4,95 \pm 0,63$ mmol/L. Nồng độ này được điều hòa bởi hệ thống hormon và gan. Trường hợp bệnh lý gây tăng glucose máu như đái tháo đường do các nguyên nhân khác nhau (tuyến yên, tuyến tụy, tuyến giáp, tuyến thượng thận). Glucose máu giảm trong những trường hợp thiếu ăn, đái tháo đường, thiếu năng tuyến yên và tuyến thượng thận...

Ngoài ra trong máu còn có các chất nito không phải protid như: urê (3,537 mmol/L); acid uric (190 - 420 mmol/L); bilirubin (tự do: 2-8 mg/L; toàn phần 10 mg/L); creatinin (nam: $83,33 \pm 20,50$ μ mol/L; nữ: $64,95 \pm 19,80$ μ mol/L); creatin (1-1,5 mg/L); NH₃ (bình thường rất ít). Trong máu còn có các enzym và được chia thành hai nhóm: nhóm enzym huyết thanh có chức năng (các enzym trong chu trình đông máu...) nhóm enzym không có chức năng (phosphatase kiềm, amylase, LDH, GOT...). Sự thay đổi nồng độ các enzym có giá trị trong việc chẩn đoán, theo dõi và tiên lượng nhiều tình trạng bệnh lý của các cơ quan trong cơ thể.

2. HÓA SINH DỊCH NÃO TỦY

Dịch não tủy có trong não thất, ống tủy và khoang dưới nhện. Dịch não tủy thường xuyên được tạo ra và tự tiêu đi do sự hấp thu dịch của màng nhện nối liền với xoang tĩnh mạch não ở não và tủy sống (hình thành do đám rối tĩnh mạch quanh sống). Lượng dịch não tủy được tạo thành là 500 mL/ ngày. Dịch não tủy có tác dụng bảo vệ thân kinh trước các biến đổi áp lực và sang chấn.

2.1. Tính chất của dịch não tủy

Ở người trưởng thành bình thường, lượng dịch não tủy khoảng 150 mL. Ở trẻ em lượng dịch não tủy ít hơn, khoảng 30-60 mL ở trẻ mới sinh, khoảng 100 mL ở trẻ trước 1 tuổi. Dịch não tủy ở vùng não thất và tủy sống lưng có khác nhau. Dịch não tủy của người bình thường trong suốt và không màu, tỷ trọng 1,003-1,008. Áp lực dịch não tủy sống lưng khoảng 80-180 mmH₂O ở tư thế nằm. Không được phép rút nước não tủy quá 10-12 mL ở người lớn và 3 - 5 mL ở trẻ em.

2.2. Thành phần hóa học

2.2.1. Protein

Khoảng 80% protein trong dịch não tủy có nguồn gốc huyết tương, được khuếch tán qua hàng rào máu não. Phần còn lại được tổng hợp trong não tủy. Trong dịch não tủy có một số protein quan trọng mà sự thay đổi nồng độ các protein này có ý nghĩa trong chẩn đoán bệnh.

Bảng 11.2. Nồng độ protein toàn phần, albumin, IgG trong dịch não tủy theo tuổi

Tuổi	Protein toàn phần mg/L		Albumin mg/L		IgG mg/L	
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
<i>Trước sinh</i>						
27 – 30 tuần	1390	770				
32 – 36	1200	490				
36 – 40	930	290				
<i>Sau sinh</i>						
0 – 1 tuần	770	160				
1 – 4	660	160				
1 – 3 tháng	450	130				
3 – 6	290	40				
6 – 12	270	70				
1 – 16 tuổi	220	50	105	29		
17 – 30	367	63	170	46	17	4
31 – 40	363	61	179	50	21	7
41 – 50	433	79	204	57	24	8
51 – 60	479	94	242	56	27	9
61 – 77	526	132	238	73	26	9

Nồng độ protein trong dịch não tủy tăng vì một số nguyên nhân như: viêm, tắc do khối u hoặc áp xe tủy, tăng tổng hợp globulin miễn dịch, tổn thương hệ thống thần kinh trung ương.

Trong dịch não tủy có một số enzym và đều có nguồn gốc từ huyết thanh: creatin kinase BB, lactatdehydrogenase (LDH)...Hoạt độ các enzym trên có thể tăng trong nước não tủy của bệnh nhân viêm màng não nhiễm khuẩn và cả trong các khối u ác tính của phổi và vú.

2.2.2. Carbohydrat

Glucose: Nồng độ glucose trong dịch não tủy thất lưng của người bình thường chỉ bằng 60-80% của huyết thanh. Dịch não tủy gần não thất nồng độ glucose gần bằng huyết thanh hơn.

Lactat: Nồng độ lactat trong dịch não tủy thất lưng người bình thường là 1,1-2,4 mmol/L. Nồng độ lactat > 3,5 mmol/L trong các trường hợp viêm màng não nhiễm khuẩn, nồng độ lactat < 3mmol/L thường gặp trong viêm màng não do virus.

Bảng 11.3. Một số protein chính trong dịch não tủy

Protein	Nồng độ
Protein toàn phần	
Albumin	Phụ thuộc vào tuổi
Immunoglobulin G	Phụ thuộc vào tuổi
C reactive protein	Phụ thuộc vào tuổi
β 2 - microglobulin	1,5 – 37 μ g/L
α 2 - microglobulin	0,6 – 2,1 mg/L
Immunoglobulin A	1,0 – 6,4 mg/L
Immunoglobulin M	0,4 – 4,2 mg/L
D- neopterin	0,6 mg/L
Prealbumin (transthyretin)	< 3 nmol/L
	4 – 31 mg/L

2.2.3. Các chất vô cơ

Cl_o (Cl⁻) trong dịch não tủy bình thường cao hơn trong huyết thanh và ở khoảng 120 -130 mEq/L. Nồng độ Cl⁻ giảm trong viêm màng não, viêm não, viêm tủy xám, các bệnh khác trong hệ thần kinh trung ương và giảm mạnh trong viêm màng não do lao.

Calci (Ca²⁺) trong dịch não tủy người bình thường tương đối ổn định là 2,43 ± 0,05 mEq/L. Nồng độ Ca²⁺ tăng trong viêm màng não mủ hoặc do lao, trong chấn thương sọ não, xuất huyết não. Nồng độ Ca²⁺ giảm trong cơ giật, còi xương.

Magiê (Mg²⁺) trong dịch não tủy là 2,4 ± 0.14 mEq/L cao hơn trong huyết thanh.

Bicarbonat (HCO₃⁻) trong dịch não tủy tương đương với huyết thanh, là 24-30 mEq/L.

3. HÓA SINH SỮA

Sữa là chất dinh dưỡng có giá trị dinh dưỡng cao. Quá trình tạo thành và bài tiết sữa phụ thuộc vào sự kiểm soát của tuyến yên và tuyến sinh dục. Thành phần của sữa thay đổi theo thời gian kể từ khi bắt đầu tiết sữa đến khi thôi tiết sữa.

3.1. Tính chất lý hóa học

Sữa là dịch có màu trắng đục, có mùi, vị đặc biệt. Tỷ trọng của sữa khoảng 1,026 – 1,028 (α 15^oC), pH của sữa hơi acid (6,56-6,95).

3.2. Thành phần hóa học

Trong sữa có các thành phần protein, lipid, carbohydrat, các chất khoáng và các vitamin.

3.2.1. Protein. Nồng độ protein trong sữa mẹ khoảng 1-1,5 g/100 mL. Protein của sữa có thể chia thành 3 nhóm: casein, lactoalbumin và lactoglobulin. Casein là thành phần protein quan trọng nhất trong sữa, là protein chứa nhiều nhóm phosphat. Trong thành phần casein có nhiều acid amin cần thiết (acid amin không thể thay thế được).

Trong sữa mẹ có các enzym: amylase, lipase, protease, galactase, catalase, peroxydase, phosphatase, xanthinoxidase.

3.2.2. Lipid

Lipid trong sữa là một hỗn hợp phức tạp, chủ yếu là triglycerid, các lipid trong sữa có tỷ trọng thấp. Trong 1 lít sữa có tới 2 tỷ hạt nhũ tương có kích thước khoảng 0,5-10 μm , trung bình 2-3 μm .

Trong sữa có nhiều acid béo không no cần thiết, có tới 20 loại acid béo. Sữa có hàm lượng cholesterol khoảng 0,20 g/100 mL; Phospholipid, đặc biệt là lecithin (19%), cephalin (0,02- 0,05%).

3.2.3. Carbohydrat

Glucid chính của sữa là lactose được tổng hợp ở tuyến sữa từ glucose của máu. Nồng độ lactose khoảng 7 g/100 mL. Nồng độ glucose khoảng 1 g/100 mL. Trong sữa còn có một số các oligosaccarid đặc biệt cần cho sự phát triển của một số vi khuẩn sinh acid lactic.

Bảng 11.4. Thành phần một số chất trong 100 ml sữa mẹ

Acid amin		Vitamin		Chất khoáng	
Lys	110 mg	Vit A	254 IU ⁽¹⁾	Natri	15mg
Met	40	Retinol	40 μg	Kali	41 –
Trp	30	β carotene	30 μg	Calci	34 –
Phe	90	Vit D	2,2 IU ⁽¹⁾	Phosphor	15 –
Thr	70	Vit E	0,18IU ⁽¹⁾	Magnesi	2 –
Val	130	Vit K	1,5IU ⁽¹⁾	Sắt	0,1 –
Leu	150	Vit B1	0,01 mg	Kẽm	0,4 –
Ile	110	Vit B2	0,04 mg	Đồng	0,014-
Arg	60	Vit B6	0,01 mg	Mangan	0,01 –
His	59	Vit PP (B6)	0,1 mg	Fluor	25 μg
Cys	26	a.Folic (B9)	0,2 μg	Iod	5,9 μg
Tyr	82	Pantothenic	210 μg		
Ala	58	Vit B12	0,03 μg		
Asp	130	Vit C	4 μg ⁽¹⁾		
Glu	264			Acid béo	
Gly	34			Acid palmitic	1,1g
Pro	137			Acid stearic	0,2 –
Ser	60			Acid linoleic	0,3 –
				Acid linolenic	Vết

3.2.4. Các chất vô cơ

Sữa chứa nhiều calci, phospho, kali chủ yếu ở dạng kết hợp trong casein và phospholipid. Lượng sắt trong sữa thấp khoảng 1-2 mg/L. Trong sữa còn có các yếu tố vi lượng như coban, đồng, kẽm, chì, iod, crom, asen, titan, ...

3.3. Sữa non

Sữa non được tiết ra ít ngày sau sinh. Sữa non khác sữa ổn định về nồng độ và thành phần protein. Sữa non có nồng độ protein cao, tới 28%, trong đó chủ yếu là các IgG kháng thể, chúng chiếm tới 40-50% protein toàn phần.

4. HÓA SINH DỊCH VỊ

Dịch vị là hỗn hợp chất tiết của các tế bào tuyến bài tiết của dạ dày. Quá trình bài tiết dịch vị phụ thuộc vào các hormon: gastrin, secretin, cholecystokinin. Cafein, histamin cũng có tác dụng kích thích sự bài tiết dịch vị. Ngoài ra số lượng và tính chất của thức ăn cũng có tác dụng đến sự bài tiết dịch vị.

4.1. Tính chất lý hóa học của dịch vị

Trong 24 giờ dạ dày tiết khoảng 2-3 lít dịch vị. Dịch vị bình thường trong suốt, có màu sáng, vàng nhạt. pH của dịch vị là từ 1-2.

4.2. Thành phần của dịch vị

Dịch vị chứa 97-99% là nước, còn lại là mucin, enzym tiêu hóa và các muối vô cơ.

4.2.1. HCl

HCl do tế bào viền tiết ra, tồn tại ở dạng tự do và dạng kết hợp với protein mà chủ yếu là với mucin. Sự bài tiết HCl của dạ dày chịu ảnh hưởng của các hormon dạ dày – ruột, gastrin có tác dụng kích thích bài tiết HCl, secretin, cholecystokinin và pancreozymin có tác dụng ức chế sự bài tiết HCl. Nồng độ HCl của dịch vị thay đổi theo tình trạng bệnh lý của dạ dày.

4.2.2. Các enzym thủy phân protein

- *Pepsin*: Là enzym thủy phân protein được tế bào chính của tuyến dạ dày tiết ra dưới dạng tiền chất là pepsinogen, có trọng lượng phân tử = 40.000 Da. Pepsinogen được hoạt hóa thành pepsin (M= 33.000 Da) nhờ HCl hoặc tự hoạt hóa. Trung bình 1 lít dịch vị có khoảng 1g pepsin.
- *Cathepsin*: Là enzym thủy phân protein, hoạt động thích hợp ở pH 3,9 nên enzym này quan trọng trong các trường hợp độ acid của dịch vị yếu (trẻ em khi còn bú mẹ).
- *Rennin*: Dưới tác dụng của rennin, casein chuyển thành paracasein không hòa tan, vì vậy có tác dụng không để sữa qua dạ dày nhanh, tạo điều kiện cho pepsin tác dụng. Rennin có chủ yếu ở trẻ em, người lớn không có rennin, tác nhân làm đông vón sữa ở người lớn là pepsin.

4.2.3. Lipase

Dịch vị cũng có một ít lipase có tác dụng thủy phân lipid.

4.2.4. Mucin

Mucin-mucoprotein được các tế bào nhày vùng tâm vị và môn vị tiết ra. Thành phần chủ yếu của mucin là các glucoprotein; chúng có tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày, bảo vệ các vitamin tan trong nước như vitamin B1, B12, C nhằm tránh sự tác động của HCl và pepsin, giúp hấp thu sắt và vitamin B12.

Trong dịch vị còn chứa các muối vô cơ, các ion Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , Mg^{2+} , Cl^- , ure, một số acid amin, creatin và acid uric.

Trong các trường hợp bệnh lý có thể xuất hiện acid lactic, acid butyric do hẹp môn vị, tắc tổ mật do dịch ruột trào lên, máu tươi hoặc máu đen do chảy máu dạ dày.

5. HÓA SINH BẠCH HUYẾT

Bạch huyết được tạo ra từ huyết tương nhờ quá trình lọc qua thành mạch bao gồm dịch của hệ bạch mạch, dịch khe, dịch ngoại bào. Thành phần của dịch bạch huyết có khác nhau chút ít theo nguồn gốc.

Thành phần hóa học của dịch bạch huyết:

- Nồng độ glucose và ure trong dịch bạch huyết tương tự như trong huyết tương.
- Các chất điện giải: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- ít thay đổi so với huyết tương.
- Nồng độ protein trong dịch bạch huyết thấp hơn trong huyết tương và khác nhau theo nguồn gốc của dịch bạch huyết. Thí dụ nồng độ protein trong dịch bạch huyết lấy ở chân là 2-3g%, ở ruột là 4-6g%, và ở gan là 6-8g%.
- Thành phần lipid trong dịch bạch huyết chủ yếu là các lipid trung tính. Nồng độ thay đổi theo nguồn gốc của dịch. Sau khi ăn, nồng độ lipid trong dịch bạch huyết của ruột và ống ngực tăng rất cao, làm cho dịch bạch huyết ở đây có màu đục như sữa. Đó là các lipid của thức ăn.

Bảng 11.5. Nồng độ một số chất trong dịch bạch huyết so với huyết tương (trong 100 ml)

Các chất	Dịch bạch huyết ở vùng cổ	Dịch bạch huyết ở ống ngực	Huyết tương
Nước	95g	94 g	90 g
Protein	2 g	4g	7,5 g
Fibrinogen		40 mg	300 mg
Glucose	100 mg	110 mg	100 mg
Na^+	330 mg	330 mg	320 mg
K^+	23 mg	24 mg	20 mg
Ca^{2+}	10 mg	11 mg	10 mg
Mg^{2+}	3 mg	3 mg	1,8 mg
Cl^-	420 mg	410 mg	370 mg
Phospho vô cơ	3mg	4 mg	307 mg

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Nêu thành phần chính của máu. Vai trò và chức năng của từng thành phần.
2. Trình bày các protein chính trong huyết tương, vai trò và chức năng của từng protein.
3. Trình bày thành phần hóa học của dịch não tủy.
4. Trình bày thành phần hóa học của sữa mẹ.
5. Trình bày thành phần của dịch vị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Hữu Chấn, Bạch Vọng Hải, Hoàng Tích Huyền, Nguyễn Nghiêm Luật, Hoàng Thị Bích Ngọc, Nguyễn Hồng Quế, Lê Đức Trình (1992). *Một số chuyên đề Hóa sinh học Tập I*. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Hữu Chấn, Hoàng Thị Bích Ngọc, Nguyễn Thị Hà, Nguyễn Nghiêm Luật, Trần Xuân Trường (1993). *Một số chuyên đề Hóa sinh học Tập II*. Nhà xuất bản Y học.
3. Trần Thị Ân, Nguyễn Hữu Chấn, Phan An, Nguyễn Thị Hà, Nguyễn Nghiêm Luật, Hoàng Bích Ngọc (1994). *Một số chuyên đề Hóa sinh học Tập III*. Nhà xuất bản Y học.
4. Nguyễn Hữu Chấn (1996). *Enzym và xúc tác sinh học*. Nhà xuất bản Y học.
5. Lê Đức Trình, Nguyễn Hữu Chấn, Nguyễn Thị Hà, Nguyễn Nghiêm Luật, Hoàng Thị Bích Ngọc, Nguyễn Hồng Quế, Nguyễn Kim Xuyên (1991). *Hóa sinh*. Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Hữu Chấn, Nguyễn Thị Hà, Nguyễn Nghiêm Luật, Hoàng Thị Bích Ngọc, Vũ Thị Phương (2001). *Hóa sinh*. Nhà xuất bản Y học.
7. Nguyễn Nghiêm Luật, Nguyễn Thị Hà, Hoàng Thị Bích Ngọc, Phạm Thiện Ngọc, Đỗ Thị Thu, Tạ Thành Văn (2007). *Hóa sinh*. Nhà xuất bản Y học.
8. Tạ Thành Văn (2010). PCR và một số kỹ thuật y sinh học phân tử. Nhà xuất bản Y học.
9. Lehninger A.L., Nelson D.L., Cox M.M. (2005). *Principles of Biochemistry, 4th edition*, WH Freeman and company.
10. Stryer L. (1995). *Biochemistry, 4th edition*, WH Freeman and company.
11. Anderson S.C. and Cockayne S. (1993). *Clinical Chemistry concepts and applications*. WB Saunders company, Philadelphia - London - Toronto - Montreal - Sydney - Tokyo.
12. Gerhard Meisenberg, William H. Simmons (2006). *Principles of Medical Biochemistry, 2nd edition*. Mosby Inc.

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

HÓA SINH

(Sách đào tạo hệ cử nhân kỹ thuật xét nghiệm y học)

Chịu trách nhiệm xuất bản

HOÀNG TRỌNG QUANG

<i>Biên tập:</i>	BS. ĐẶNG CẨM THÚY
<i>Sửa bản in:</i>	ĐẶNG CẨM THÚY
<i>Trình bày bìa:</i>	CHU HÙNG
<i>Kt vi tính:</i>	TRẦN THANH TÚ

HÓA SINH



Hóa sinh (ĐTCN)-y



0809110000028

56,000

GIÁ: 56.000Đ



Y học

Địa chỉ: 362 Đai Cấn - Sơ Đình - Hà Nội

Điện thoại: 04.37.625.922 - 37.625.934 - Fax: 04.37.625.930

Website: www.nhathuocngocanh.vn - Email: nhathuocngocanh@nhathuocngocanh.vn

Chi nhánh: 294 Nguyễn Huệ - Quận 1 - TP. Hồ Chí Minh

Giấy phép: 06.397/2016/QĐ - Cục, 06.397/2016/QĐ