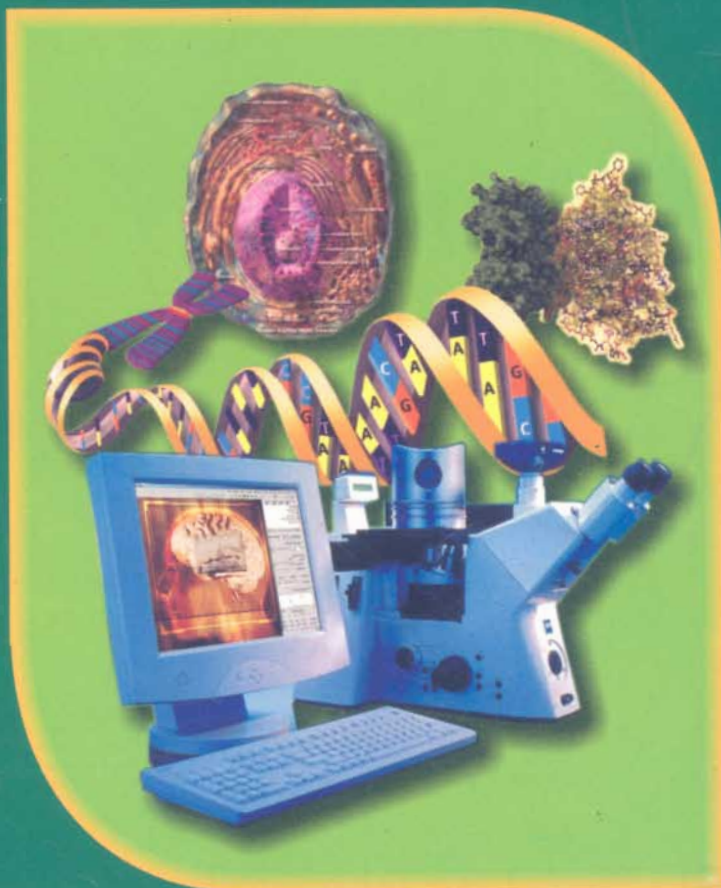


BỘ Y TẾ

HOÁ SINH HỌC

(DÙNG CHO ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC)

Chủ biên : TS. TRẦN THANH NHÃN



NHÀ XUẤT BẢN GIÁO DỤC VIỆT NAM

BỘ Y TẾ

HOÁ SINH HỌC

PHẦN 2: CHUYỂN HOÁ CÁC CHẤT VÀ HOÁ SINH MỘT SỐ CƠ QUAN
(DÙNG CHO ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC)

MÃ SỐ: Đ.20.Y.02

NHÀ XUẤT BẢN GIÁO DỤC VIỆT NAM
HÀ NỘI – 2009

Chỉ đạo biên soạn:

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO – BỘ Y TẾ

Chủ biên:

TS. TRẦN THANH NHÃN

Những người biên soạn:

TS. TRẦN THANH NHÃN

ThS. TRẦN THỊ TƯỜNG LINH

ThS. PHẠM THANH TRANG

ThS. NGÔ KIẾN ĐỨC

Tham gia tổ chức bản thảo:

ThS. PHÍ VĂN THÂM

TS. NGUYỄN MẠNH PHA

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

LỜI GIỚI THIỆU

Thực hiện một số điều của Luật Giáo dục, Bộ Giáo dục & Đào tạo và Bộ Y tế đã ban hành chương trình khung đào tạo Dược sĩ đại học. Bộ Y tế tổ chức biên soạn tài liệu dạy – học các môn cơ sở và chuyên môn theo chương trình trên nhằm từng bước xây dựng bộ sách đạt chuẩn chuyên môn trong công tác đào tạo nhân lực y tế.

Sách HOÁ SINH HỌC được biên soạn dựa vào chương trình giáo dục của Trường Đại học Y – Dược Tp Hồ Chí Minh trên cơ sở chương trình khung đã được phê duyệt. Sách được các giảng viên có kinh nghiệm tâm huyết của bộ môn Hoá Sinh, khoa Dược biên soạn theo phương châm: kiến thức cơ bản, hệ thống; nội dung chính xác, khoa học, cập nhật các tiến bộ khoa học, kỹ thuật hiện đại và thực tiễn Việt Nam.

Sách HOÁ SINH HỌC đã được Hội đồng chuyên môn thẩm định sách và tài liệu dạy – học chuyên ngành Dược của Bộ Y tế thẩm định năm 2007. Bộ Y tế quyết định ban hành là tài liệu dạy – học đạt chuẩn chuyên môn của ngành trong giai đoạn hiện nay. Trong thời gian từ 3 đến 5 năm, sách phải được chỉnh lý, bổ sung và cập nhật.

Bộ Y tế xin chân thành cảm ơn các tác giả và Hội đồng chuyên môn thẩm định đã giúp hoàn thành cuốn sách; Cảm ơn PGS.TS. Bạch Vọng Hải, PGS.TS. Đào Kim Chi đã đọc và phản biện để cuốn sách sớm hoàn thành kịp thời phục vụ cho công tác đào tạo nhân lực y tế.

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

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO – BỘ Y TẾ

LỜI NÓI ĐẦU

Để cung cấp tài liệu cho sinh viên đại học Dược học tập thuận lợi; Bộ môn Hoá Sinh khoa Dược, Đại học Y – Dược TP. Hồ Chí Minh đã xuất bản phần 1 (Hoá Sinh cấu trúc) tiếp theo phần 2 (chuyển hoá các chất và hoá sinh một số cơ quan) nhằm cung cấp đầy đủ tài liệu học tập môn hoá sinh cho sinh viên Dược năm thứ ba, sinh viên hệ tập trung bốn năm và cũng có thể dùng làm tài liệu tham khảo cho cán bộ Y – Dược.

Trong phần 2 này, sách được các nhà giáo có nhiều kinh nghiệm và tâm huyết tham gia biên soạn, sách được chia làm 11 chương giới thiệu về chuyển hoá của glucid, lipid, protein và acid amin, hemoglobin, acid nucleic cũng như sự liên quan và điều hòa chuyển hoá của các chất. Phần 2 này cũng đề cập đến chuyển hoá muối nước, thăng bằng acid–base và hoá sinh một số cơ quan: hoá sinh thận và nước tiểu; hoá sinh gan và hoá sinh máu.

Trong quá trình biên soạn, các tác giả cố gắng cung cấp những thông tin cập nhật trong lĩnh vực hoá sinh cũng như một số câu hỏi tự lượng giá để sinh viên có thể tự đánh giá khả năng của mình.

Mặc dầu đã hết sức cố gắng, nhưng chắc chắn sách còn những khiếm khuyết trong quá trình biên soạn. Do vậy, chúng tôi chân thành mong muốn nhận được những ý kiến đóng góp quý báu của quý thầy cô, sinh viên, các bạn đồng nghiệp và độc giả để lần tái bản sau sách sẽ được hoàn thiện hơn.

CÁC TÁC GIẢ

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

AC	Anhydrase carbonic
ADN	Acid desoxyribonucleic
ALAT	Alanin amino transferase = Alanin transaminase
AMP	Adenosin monophosphat
Apo	Apolipoprotein
ARN	Acid ribonucleic
ARNm	ARN messenger: ARN thông tin
ARNr	ARN ribosom
ARNt	ARN transfer: ARN vận chuyển
ASAT	Aspartat amino transferase = Aspartat transaminase
ATP	Adenosin triphosphat
BSP	Bromo-sulfo-phtalein
CRP	C-reactive protein
DHAP	Dihydroxyaceton phosphat
DPG	Diphosphoglycerat
1,3-DPG	1,3 Diphosphoglycerat
2,3-DPG	2,3 Diphosphoglycerat
EF	Elongation factor
FAD	Flavin adenin dinucleotid dạng oxy hoá
FADH	Flavin adenin dinucleotid dạng khử
f-Met	Formyl-methionin
Gamma GT	Gamma glutamyl transferase
GOT	Glutamic oxaloacetic transaminase
G3P	Glyceraldehyd-3-phosphat
Hct	Hematocrit
HDL	High density lipoprotein
HGPRT	Hypoxanthin-guanin phosphoribosyl transferase
IF	Initiation factor

LDH	Lactate dehydrogenase
LDL	Low density lipoprotein
NAD	Nicotinamid adenin dinucleotid dạng oxy hoá
NADH	Nicotinamid adenin dinucleotid dạng khử
NADP	Nicotinamid adenin dinucleotid phosphat dạng oxy hoá
NADPH	Nicotinamid adenin dinucleotid phosphat dạng khử
OCT	Ornitin carbamyl transferase
PAH	Para amino hippuric acid
3-PG	3-Diphosphoglycerat
PRPP	5'-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat
PSP	Phenyl sulfo phtalein
REF	Renal erythropoietic factor
RF	Release factor
RIA	Radioimmunoassay
VLDL	Very low density lipoprotein

MỤC LỤC

<i>Lời giới thiệu</i>	3
<i>Lời nói đầu</i>	4
<i>Danh mục từ viết tắt</i>	5
<i>Mục lục</i>	7
<i>Chương 1. Chuyển hoá glucid</i>	9
1. Đại cương.....	9
2. Thoái hoá glucose.....	12
3. Tổng hợp.....	22
4. Chuyển hoá của các monosaccarid.....	26
5. Sự chuyển hoá của glucose ở một số trạng thái.....	28
6. Liên quan chuyển hoá của glucose.....	30
7. Vận chuyển glucose qua màng tế bào.....	31
8. Điều hòa chuyển hoá glucose và glycogen – Hoạt động của hormon và những nhân tố khác trong quá trình chuyển hoá.....	31
9. Rối loạn chuyển hoá glucid.....	33
<i>Chương 2. Chuyển hoá lipid</i>	39
1. Sự tiêu hoá và hấp thu lipid trong thức ăn.....	40
2. Sự thoái hoá lipid.....	41
3. Sự sinh tổng hợp lipid.....	51
4. Sự chuyển hoá cholesterol.....	60
5. Sự chuyển hoá lipoprotein.....	66
<i>Chương 3. Chuyển hoá protein và acid amin</i>	70
1. Biến hoá protein.....	70
2. Thoái hoá acid amin.....	74
3. Tổng hợp acid amin.....	94
4. Sinh tổng hợp protein.....	96
<i>Chương 4. Chuyển hoá hemoglobin</i>	115
1. Sinh tổng hợp hemoglobin.....	115
2. Thoái hoá hemoglobin.....	118
3. Rối loạn chuyển hoá hemoglobin.....	122
<i>Chương 5. Chuyển hoá acid nucleic</i>	127
1. Thoái hoá.....	127
2. Tổng hợp.....	130

3. Bệnh liên quan đến rối loạn chuyển hoá nucleotid.....	142
Chương 6. Liên quan và điều hòa chuyển hoá	148
1. Liên quan giữa các quá trình chuyển hoá	148
2. Điều hòa chuyển hoá	153
Chương 7. Sự trao đổi nước và các chất điện giải	159
1. Nước trong cơ thể.....	159
2. Các chất vô cơ trong cơ thể	165
3. Sự trao đổi nước và các chất điện giải.....	169
Chương 8. Thăng bằng acid - base	176
1. Cơ sở hoá lý của thăng bằng acid - base	176
2. Các hệ đệm của cơ thể.....	179
3. Sự điều hòa thăng bằng acid - base của cơ thể.....	180
4. Rối loạn thăng bằng acid - base.....	182
Chương 9. Hoá sinh thận và nước tiểu	186
1. Thận	186
2. Nước tiểu.....	191
3. Thử nghiệm thăm dò chức năng thận	199
Chương 10. Hoá sinh gan	205
1. Thành phần hoá học của gan	206
2. Các chức phận hoá sinh của gan	206
3. Những xét nghiệm hoá sinh hệ thống gan mật	214
Chương 11. Hoá sinh máu	220
1. Đại cương.....	220
2. Tính chất hoá lý của máu.....	221
3. Thành phần hoá học của máu.....	224
Đáp án	237
Tài liệu tham khảo chính	239

Chương 1

CHUYỂN HOÁ GLUCID

MỤC TIÊU

1. *Viết được sơ đồ và xác định vai trò của những con đường chuyển hoá chính của glucid.*
2. *Nêu được ý nghĩa và mối liên quan giữa con đường đường phân và chu trình pentose.*
3. *Nêu được đặc điểm chuyển hoá glucid ở các mô.*
4. *Trình bày được các quá trình tổng hợp glucid trong cơ thể.*
5. *Trình bày được chuyển hoá của fructose, galactose, mannose.*
6. *Trình bày được chuyển hoá của glucid trong các trường hợp sau khi ăn, khi đói.*
7. *Trình bày được sự điều hòa và những rối loạn của chuyển hoá glucid.*

1. ĐẠI CƯƠNG

Chuyển hoá glucid là một trong những quá trình chuyển hoá quan trọng trong cơ thể sống, chủ yếu nhằm cung cấp năng lượng cho tế bào hoạt động. Ngoài ra sự chuyển hoá này còn cung cấp nhiều sản phẩm chuyển hoá trung gian quan trọng. Quá trình chuyển hoá glucid có liên quan chặt chẽ với sự chuyển hoá các chất khác trong cơ thể, nhất là đối với chuyển hoá lipid, acid amin và acid nucleic.

Nhu cầu glucid của người trưởng thành là 300 – 500g trong 24h. Khi tăng lượng lipid và protid trong khẩu phần ăn thì nhu cầu glucid có thể giảm thấp.

Trong cơ thể người và động vật cao cấp, glucid tồn tại dưới ba dạng:

- Dạng dự trữ là glycogen, tập trung chủ yếu ở gan và cơ.
- Dạng vận chuyển là glucose tự do trong máu và các dịch của cơ thể.
- Dạng tham gia cấu tạo trong các tổ chức của cơ thể.

1.1. Nguồn glucose của cơ thể

- **Nguồn glucose ngoại sinh** là nguồn glucid từ thức ăn, bao gồm:

- Tinh bột: là thức ăn glucid chủ yếu của người, có trong các hạt ngũ cốc, củ.
- Glycogen: có trong các tổ chức và cơ động vật.
- Cellulose: có trong rau và một số quả.

Các disaccarid: thường gặp là saccarose (đường mía), lactose (đường sữa), maltose (mạch nha)...

Các monosaccarid có trong thức ăn với lượng ít, thường gặp là glucose (nhỏ), fructose (trái cây), mannose, ribose...

Sự tiêu hoá và hấp thu glucid

Quá trình tiêu hoá glucid từ thức ăn thực chất là quá trình *thủy phân các polysaccarid và disaccarid* dưới tác dụng của các enzym ở đường tiêu hoá thành các monosaccarid. Enzym thủy phân tinh bột và glycogen là amylase của nước bọt và dịch tụy. Có hai loại amylase là α -amylase và β -amylase. β -amylase có trong một số thực vật, α -amylase có trong nước bọt và dịch tụy, cả hai đều thủy phân liên kết α -1 \rightarrow 4. β -amylase tác dụng ở phần đầu mạch nên được gọi là exoamylase. α -amylase thì thủy phân các liên kết ở giữa nên có tên là endoamylase, ở hệ thống tiêu hoá α -amylase là enzym thủy phân amylose và amylopectin (thành phần của tinh bột và glycogen) cho maltose. α -amylase là enzym cần Ca^{2+} . Vì α -amylase không cắt được liên kết α -1 \rightarrow 6 nên sản phẩm trong quá trình thủy phân amylopectin là các oligosaccarid (dextrin). Ruột chỉ có thể hấp thu monosaccarid nên oligosaccarid tiếp tục được thủy phân tiếp bởi các oligosaccaridase của ruột non. Các disaccarid trong thức ăn như lactose và saccarose cùng với các sản phẩm thủy phân của tinh bột và glycogen sẽ bị thủy phân dưới tác dụng của maltase, saccarase, lactase để cho sản phẩm cuối cùng là các monosaccarid chủ yếu là *glucose* và một số ít *fructose và galactose*. Sự thiếu hụt lactase ở ruột dẫn đến tích tụ lactose gây tiêu chảy khi dùng lactose vì lactose không được hấp thu sẽ lên men bởi vi khuẩn và áp lực thẩm thấu tăng gây hút nước vào lòng ruột.

Tất cả các monosaccarid đều được hấp thu hoàn toàn ở ruột non, sự hấp thu tốt nhất ở phần đầu của ruột non. Tốc độ hấp thu của các monosaccarid: galactose(110) > glucose (100) > fructose (43) > mannose (19) > pentose (15-19).

Sự hấp thu có hai cơ chế gồm (1) *sự khuếch tán đơn giản* phụ thuộc vào gradient nồng độ của monosaccarid giữa tế bào màng ruột và máu; (2) *sự vận chuyển tích cực* không phụ thuộc vào gradient nồng độ, mà phụ thuộc vào năng lượng cung cấp, cơ chế này xảy ra đối với glucose và galactose.

Sự hấp thu monosaccarid ở ruột non cũng bị ảnh hưởng bởi một số tác nhân như thyroxin làm tăng quá trình hấp thu các hexose hay sự thay đổi nồng độ của

các cation đặc biệt là K^+ làm tăng hấp thu glucose. Sự hấp thu các hexose tối ưu khi có mặt các vitamin nhóm B như thiamin, pyridoxin và pantothenic acid.

• Nguồn glucose nội sinh

Nguồn carbohydrat nội sinh chính là glycogen của gan. Ngoài glycogen trong cơ thể còn nguồn carbohydrat nhỏ là galactose, mannose và pentose, những chất này có khả năng chuyển thành glucose.

Ngoài ra, trong cơ thể còn có những thành phần không phải carbohydrat có khả năng tạo glucose như (1) các acid amin, nó được xem là một trong những nguồn nguyên liệu để tổng hợp carbohydrat, (2) lipid, các acid béo không có khả năng chuyển thành glucose, nhưng phần glycerol được xem là nguồn tạo glucose.

1.2. Sử dụng glucose của cơ thể

Thoái hoá

Để cung cấp *năng lượng* cho cơ thể, glucose bị thoái hoá hoàn toàn thành CO_2 và H_2O (đường pyruvat), quá trình này xảy ra ở tất cả các mô.

Tổng hợp dạng dự trữ

Khi không có nhu cầu năng lượng khẩn cấp hay nhu cầu tổng hợp các sản phẩm đặc biệt, thì lượng thừa glucose sẽ được dự trữ dưới dạng *glycogen* ở gan và mô. Lượng glycogen dự trữ trong cơ thể có giới hạn, khi vượt giới hạn này lượng glucose thừa sẽ được chuyển thành acid béo và dự trữ dưới dạng triglycerid trong mô mỡ.

Sử dụng tổng hợp các thành phần khác

Một phần glucose được sử dụng để tổng hợp:

- *Ribose* và *deoxyribose* cần cho tổng hợp acid nucleic.
- *Mannose*, *glucosamin*, *galactosamin*, neuramic acid (thành phần của các mucopolysaccharid và glycoprotein).
- *Glucuronic acid* (tham gia trong các phản ứng khử độc – detoxication).
- *Galactose* (trong thành phần của glycolipid và lactose).
- Sử dụng tổng hợp *acid béo* và *acid amin*. (1) Có nhiều acid amin không có trong khẩu phần ăn, nhưng vẫn xuất hiện trong thành phần protein của mô cơ thể, đó là những acid amin do cơ thể tự tổng hợp. Các acid amin này được tổng hợp từ khung carbon là glucose hay chất chuyển hoá của glucose. (2) Quá trình chuyển glucose thành acid béo xảy ra khi vượt quá giới hạn dự trữ ở dạng glycogen.

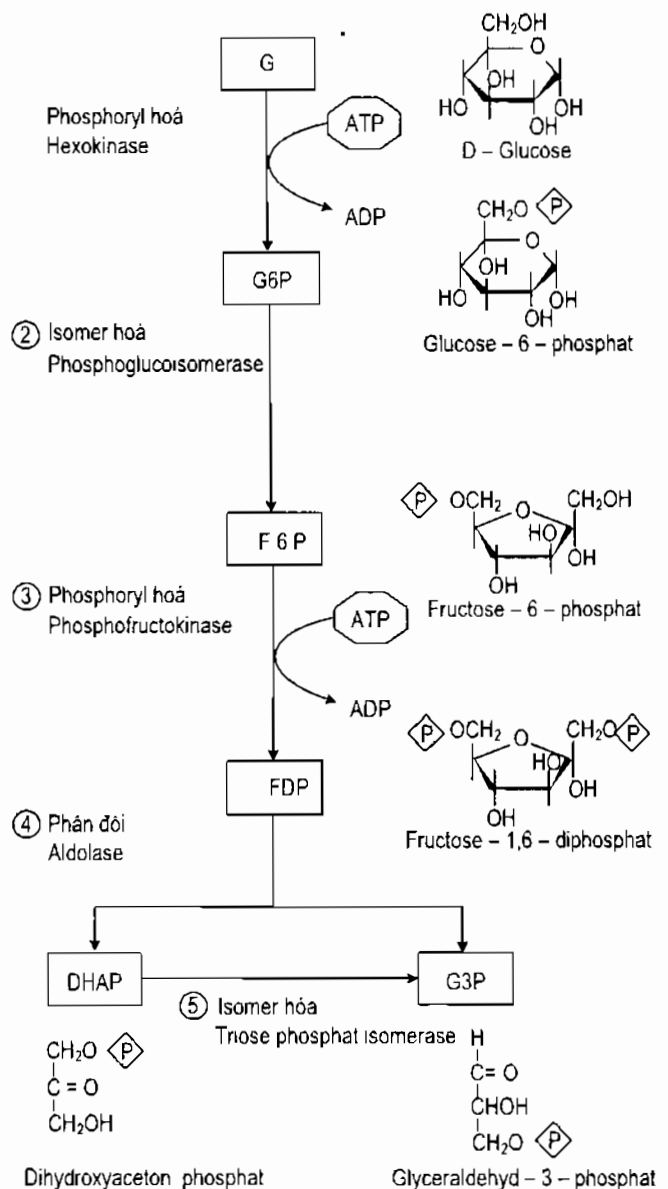
2. THOÁI HOÁ GLUCOSE

Trong tế bào của các tổ chức, glucose tự do được tạo ra một phần do thoái hoá glycogen (ít) hoặc do tế bào lấy từ máu ngoại biên vào. Glucose chỉ có thể đi vào con đường thoái hoá khi nó ở dạng glucose-6-phosphat. Từ glucose-6-phosphat có thể theo nhiều con đường thoái hoá như (1) Con đường *đường phân* (glycolysis), (2) Con đường *Hexose monophosphat* hay chu trình pentose phosphat, (3) Con đường *Uronic acid*.

2.1. Thoái hoá glucose theo con đường đường phân – glycolysis

2.1.1. Đường phân–Glycolysis

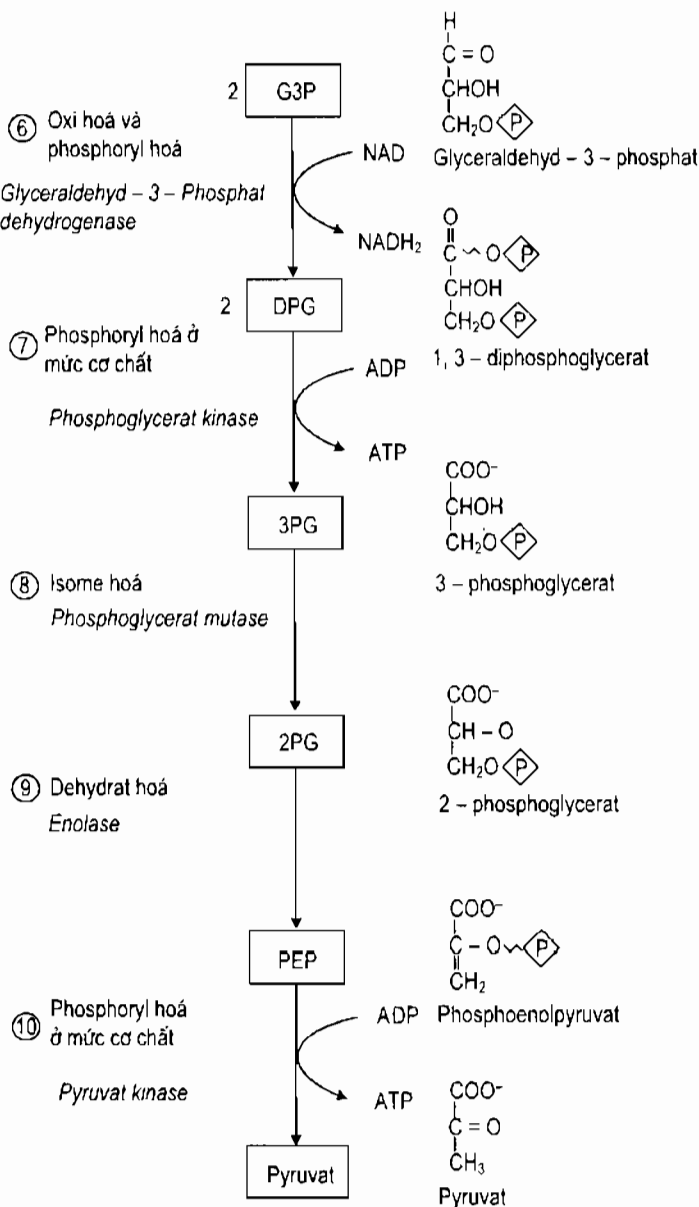
Quá trình oxi hoá glucose đến pyruvat gọi là quá trình đường phân (glycolysis). Phản ứng đầu tiên của con đường đường phân là phản ứng phosphoryl hoá glucose ở C-6 bởi hexokinase. Tiếp theo glucose-6-phosphat được isome hoá thành fructose-6-phosphat và fructose-6-phosphat được phosphoryl hoá tiếp tục dưới tác dụng enzym phosphofructokinase cho fructose 1,6-diphosphat. Quá trình phosphoryl hoá với sự tham gia của 2 phân tử ATP và sự hiện diện của Mg^{2+} . Dưới tác dụng của aldolase, fructose 1,6-diphosphat bị phân đôi thành hai mảnh 3C là glyceraldehyd-3-phosphat (G3P) và dihydroxyaceton phosphat (DHAP). Chỉ có G3P tiếp tục thoái hoá. Sự cân bằng thành phần hai loại triose-phosphat này được điều khiển bởi triose-phosphat isomerase do đó cả hai triose từ hexose đều có thể được sử dụng hoàn toàn. Mặt



Hình 1.1. Đường phân – Glycolysis

khác dihydroxyaceton phosphat có thể chuyển hoá theo đường khác, đó là khi có sự hiện diện DPNH enzyme glycerophosphat dehydrogenase sẽ khử dihydroxyaceton phosphat thành glycerol cung cấp cho tổng hợp lipid (hình 1.1).

G3P tiếp tục bị oxi hoá và phosphoryl hoá dưới tác dụng glyceraldehyd - 3 - phosphat dehydrogenase cho 1,3 - diphosphoglycerat và giai đoạn này tạo ra một NADH H⁺, trong điều kiện hiếu khí NADH H⁺ sẽ đi vào chuỗi hô hấp tế bào tạo ra 3 ATP. 1,3 - diphosphoglycerat có xu hướng chuyển nhóm acyl - phosphat cho ADP để tạo ATP và phản ứng này xúc tác bởi phosphoglyceratkinase. Đến thời điểm này tổng số ATP tạo ra bởi con đường glycolysis là 0. Con đường glycolysis thật sự cho năng lượng ở các phản ứng còn lại. 3-phosphoglycerat qua giai đoạn isomer hoá cho 2-phosphoglycerat và tiếp tục bị khử nước bởi enolase cho phosphoenolpyruvat (PEP). Cuối cùng với xúc tác pyruvat kinase tiếp tục quá trình phosphoryl hoá ở mức cơ chất, PEP chuyển phosphat cho ADP và cho pyruvat (hình 1.2).

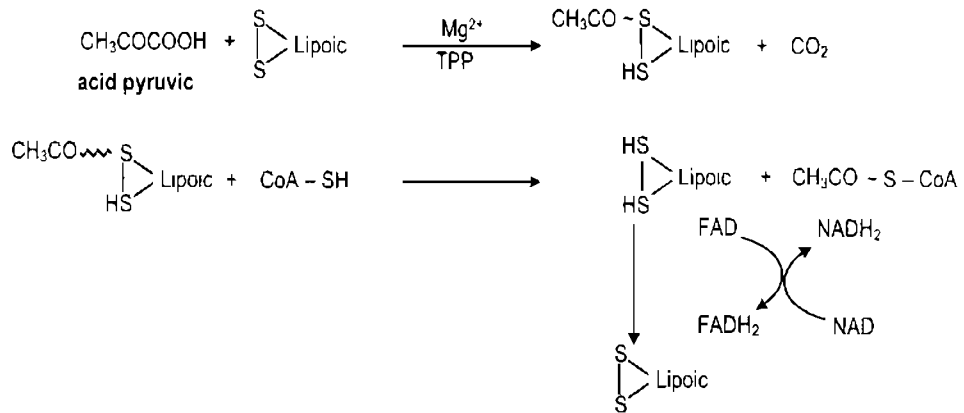


Hình 1.2. Đường phân - glycolysis

2.1.2. Chuyển hoá tiếp tục của acid pyruvic

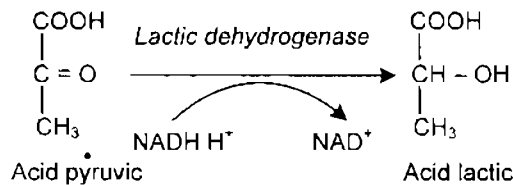
Trong điều kiện hiếu khí

Trong điều kiện tế bào của tổ chức được cung cấp đủ oxy, acid pyruvic sẽ được chuyển vào trong ty thể, ở đó nó bị khử carboxyl oxy hoá thành acetyl CoA. Sau đó acetyl CoA tiếp tục đi vào chu trình Krebs để tiếp tục thoái hoá. Phản ứng khử carboxyl oxy hoá của acid pyruvic thực ra là một chuỗi phản ứng được xúc tác bởi một phức hợp đa enzym, phức hợp này có sự tham gia của các coenzym: thiamin pyrophosphat, NAD, FAD...

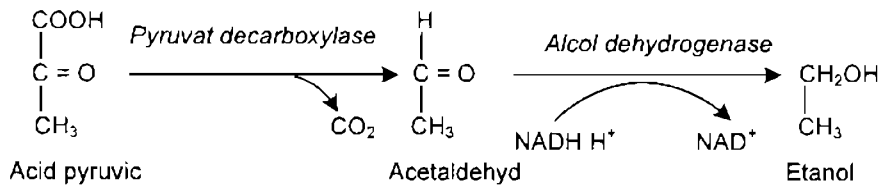


Trong điều kiện yếm khí

Trong trường hợp cơ thể yếm khí khi cơ vận động cường độ cao hay ở những vi khuẩn lactic sống trong điều kiện không có oxy, acid pyruvic bị khử thành acid lactic.



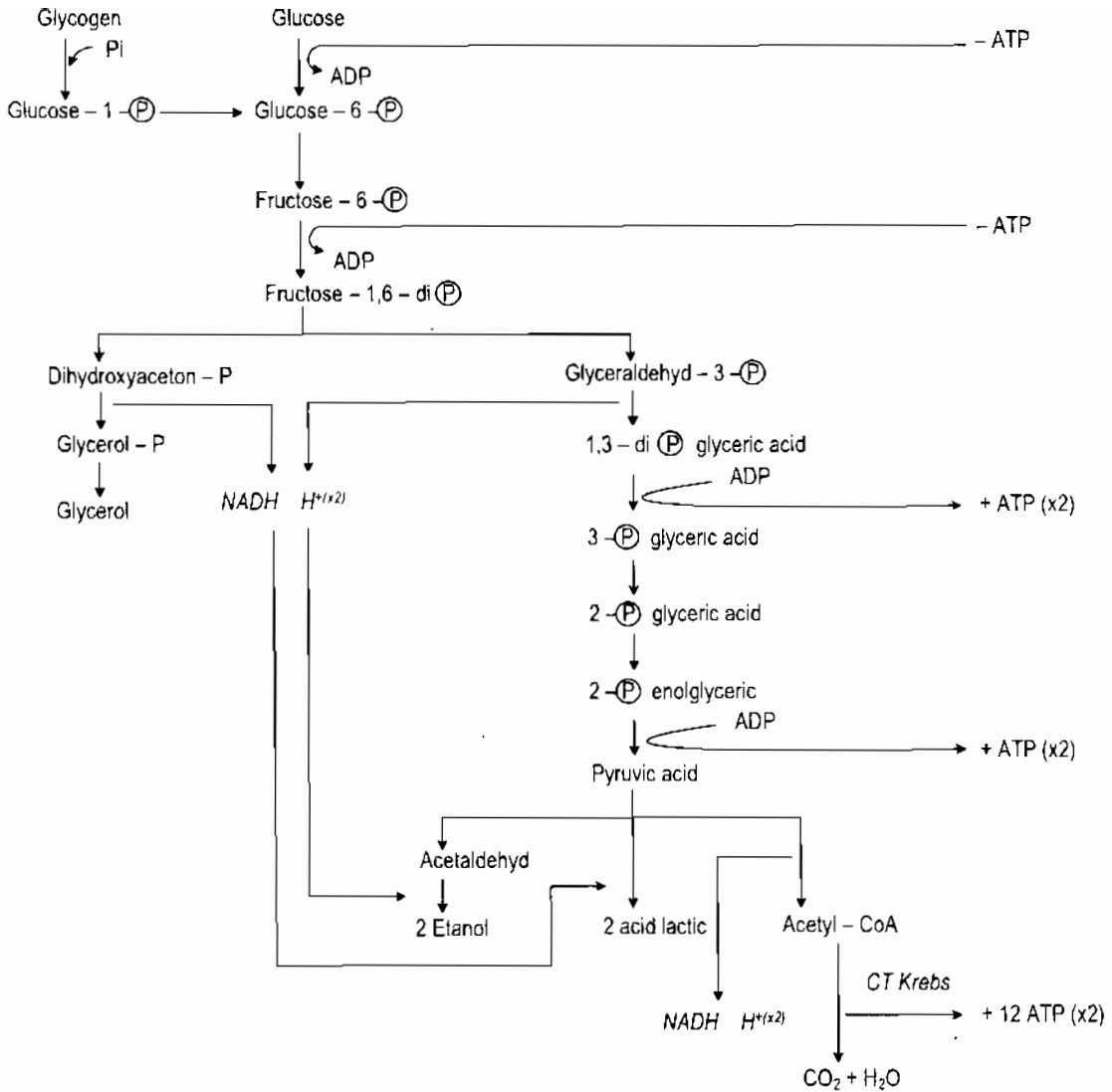
Trong quá trình lên men rượu, acid pyruvic bị khử thành etanol.



2.1.3. Năng lượng tạo ra qua quá trình thoái hoá glucose theo con đường đường phân

Quá trình thoái hoá glucose theo con đường đường phân chủ yếu nhằm cung cấp năng lượng cho tế bào hoạt động.

Năng lượng tạo ra được tập trung vào các liên kết phosphat giàu năng lượng trong phân tử ATP.



Hình 1.3. Năng lượng tạo ra qua quá trình thoái hoá glucose theo con đường đường phân

Trong điều kiện hiếu khí có đủ oxy, một phân tử glucose thoái hoá hoàn toàn sẽ cho 26 ATP và 4 NADH₂ (≈ 12 ATP) = 38 ATP. Nếu từ glucose của glycogen là 39 ATP.

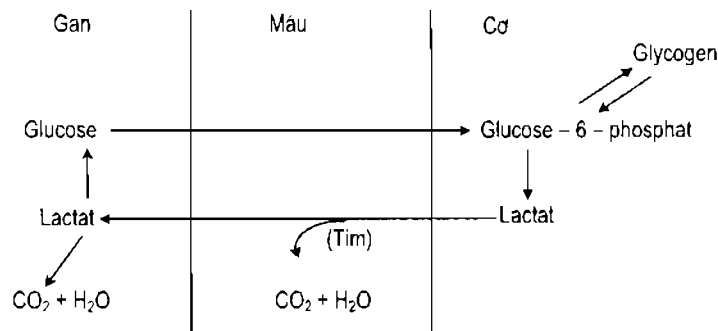
Qua tính toán trên ta thấy thoái hoá glucose một cách hoàn toàn đến CO₂ và H₂O (nghĩa là có sự kết hợp với chu trình citric và chuỗi oxy hoá khử tế bào) sẽ cung cấp một lượng lớn năng lượng dưới dạng ATP cho tế bào.

Tuy nhiên sự thoái hoá glucose bằng con đường đường phân trong điều kiện yếm khí (sản phẩm tạo thành là acid lactic) cũng có ý nghĩa về phương diện năng lượng, bởi vì tuy nó tạo ít ATP, song sản phẩm thu được là acid lactic sẽ được cơ thể sử dụng lại để tái tạo glucose cho quá trình thoái hoá tiếp theo. Vì vậy con đường này vẫn đóng vai trò quan trọng về phương diện cung cấp năng lượng (đặc biệt là tổ chức cơ khi có hoạt động).

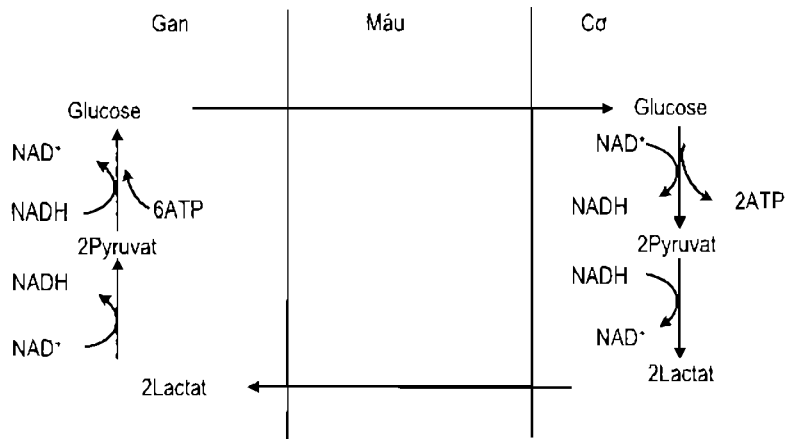
2.1.4. Đường phân (glycolysis) ở cơ – Chu trình Cori

Cơ xương lấy năng lượng chủ yếu từ quá trình thoái hoá glucose bằng con đường đường phân (glycolysis). Khi cơ hoạt động gắng sức hay với cường độ nhanh glycogen của cơ được huy động phân giải cho glucose-6-phosphat để thoái hoá tạo năng lượng. Nhưng hệ hô hấp và tuần hoàn không cung cấp đủ oxy cho cơ, để oxy hoá hoàn toàn lượng glucose này. Do đó, một phần pyruvat sẽ không bị oxy hoá tiếp tục mà bị khử bởi lactat dehydrogenase của cơ cho lactat. Sau đó lactat được phóng thích vào máu và được gan sử dụng để tân tạo glucose.

Lactat sau khi vào gan được oxy hoá thành pyruvat, pyruvat tiếp tục tham gia vào quá trình tân tạo glucose (gluconeogenesis) cho glucose. Glucose sau đó được đưa vào máu và vận chuyển đến cơ để tổng hợp dạng glycogen dự trữ (hình 1.4a và 1.4b).



Hình 1.4a. Chu trình Cori



Hình 1.4b. Chu trình Cori

2.1.5. Đường phân (glycolysis) ở hồng cầu

Chu trình 2,3-diphosphatglycerat (chu trình Rappoport).

Trong hồng cầu, giai đoạn xúc tác bởi phosphoglycerat kinase được thay thế bằng một quá trình giải phóng năng lượng dưới dạng nhiệt liên quan tới liên kết giàu năng lượng của 1,3-DPG. Enzym diphosphoglycerat mutase xúc tác sự biến

đổi 1,3-DPG thành 2,3 DPG, chất này được chuyển thành 3-PG nhờ 2,3 diphosphoglycerat phosphatase. Trong những phản ứng này, nếu mất một phosphat giàu năng lượng thì có nghĩa là không có sự tổng hợp ATP trong quá trình đường phân. Đây là ưu thế tiết kiệm năng lượng của hồng cầu vì nó cho phép quá trình đường phân vẫn xảy ra khi nhu cầu ATP là tối thiểu.

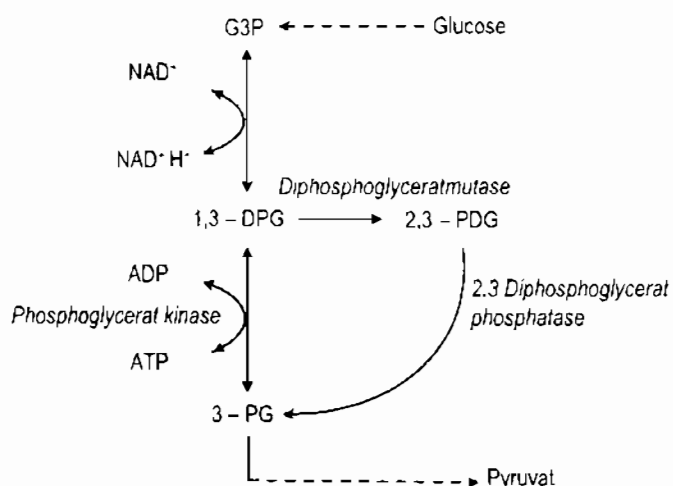
2,3-DPG luôn luôn kết hợp với Hb làm giảm ái lực của Hb với O_2 và gây chuyển dịch đường cong phân ly HbO_2 sang phải. Do đó, sự có mặt của hợp chất này trong hồng cầu có tác dụng kích thích HbO_2 giải phóng O_2 . Như vậy, sự tạo thành 2,3-DPG có ý nghĩa quan trọng trong quá trình điều hòa vận chuyển O_2 của Hb. Sự tăng nồng độ 2,3-DPG làm giảm ái lực giữa O_2 và Hb, do đó tăng khả năng cung cấp O_2 cho tế bào (ví dụ: khi thiếu máu hay ở độ cao) và ngược lại.

Hiện tượng thiếu enzym bẩm sinh của hồng cầu có ảnh hưởng trực tiếp đến quá trình tổng hợp 2,3-DPG như:

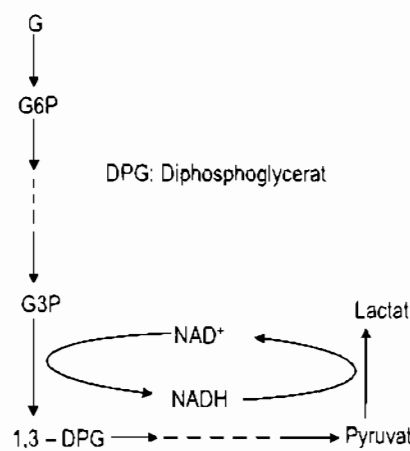
Thiếu hexokinase sẽ làm giảm nồng độ 2,3-DPG, gây tăng ái lực của O_2 với Hb, do đó làm giảm lượng O_2 tới các tế bào.

Thiếu pyruvat kinase: làm tăng nồng độ 2,3-DPG và tăng cung cấp O_2 cho tế bào.

Ở hồng cầu ngay cả trong điều kiện thiếu khí, quá trình đường phân cũng vẫn tạo ra lactat vì ở hồng cầu không có ty thể, NADH được tạo ra bởi glyceraldehyd phosphat dehydrogenase không thể bị oxy hoá trong chuỗi hô hấp và do đó tiếp tục phản ứng với pyruvat tạo lactat và NAD^+ . NAD^+ tiếp tục được sử dụng trong con đường đường phân. Đây là một trường hợp đặc biệt vì khoảng 90% nhu cầu năng lượng ở hồng cầu được cung cấp bởi con đường đường phân này (hình 1.6).



Hình 1.5. Chu trình 2,3-diphosphoglycerat trong hồng cầu



Hình 1.6. Glycolysis ở hồng cầu

2.2. Thoái hoá glucose theo con đường hexose monophosphat (pentose phosphat)

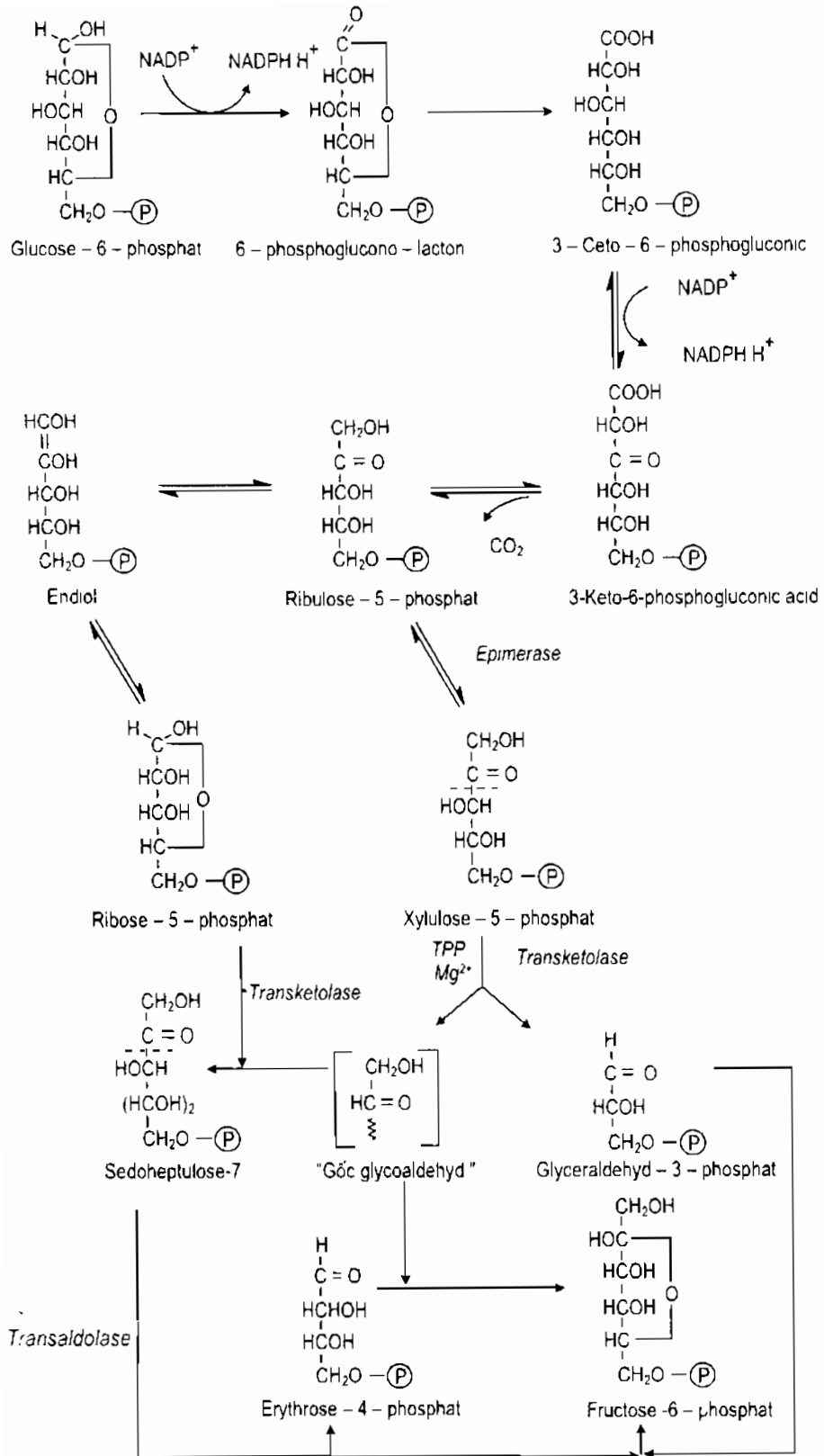
Sự oxy hoá glucose theo con đường này xảy ra ở các tổ chức song song với con đường đường phân, song chiếm tỷ lệ thấp hơn nhiều (7–10%). Tuy nhiên ở một số tế bào và tổ chức như *hồng cầu, gan, tuyến sữa trong thời kỳ hoạt động, tổ chức mỡ...* sự thoái hoá glucose theo con đường này lại chiếm ưu thế.

Chu trình pentose phosphat cũng là một con đường thoái hoá glucose nhưng không tạo ATP, mà có hai chức năng là (1) tạo *NADPH* cung cấp cho quá trình tổng hợp acid béo và steroid và (2) tổng hợp *ribose* cung cấp cho quá trình tổng hợp nucleotid và acid nucleic.

Chu trình pentose phosphat xảy ra ở tế bào chất và chủ yếu ở gan, mô mỡ, võ thượng thận, tuyến giáp, hồng cầu, tinh hoàn và tuyến sữa trong thời kỳ hoạt động. Chu trình này chiếm tỷ lệ thấp ở cơ xương và tuyến sữa trong thời gian không hoạt động. Ở những mô mà chu trình pentose phosphat hoạt động cao sẽ sử dụng *NADPH* do chu trình này tạo ra để tham gia khử trong quá trình *tổng hợp acid béo, steroid, acid amin và glutathion*.

Đặc biệt ở hồng cầu chu trình pentose cung cấp *NADPH* để khử *glutathion* ở dạng oxy hoá tạo glutathion dạng khử. Phản ứng này rất quan trọng vì glutathion dạng khử có vai trò phân hủy H_2O_2 , vì H_2O_2 làm giảm thời gian sống và gây tổn hại màng tế bào hồng cầu dẫn đến tiêu huyết. Một bệnh có tính chất di truyền do thiếu một enzym trong con đường pentose phosphat là glucose-6-phosphat dehydrogenase (*G-6-PD*), dẫn đến thiếu *NADPH* và đặc biệt ở tế bào hồng cầu và gây ra tiêu huyết (hemolytic anemia) khi bệnh nhân sử dụng các thuốc tạo ra các gốc có tính oxy hoá như thuốc sốt rét primaquin, aspirin, sulfonamid hay khi bệnh nhân ăn các loại đậu.

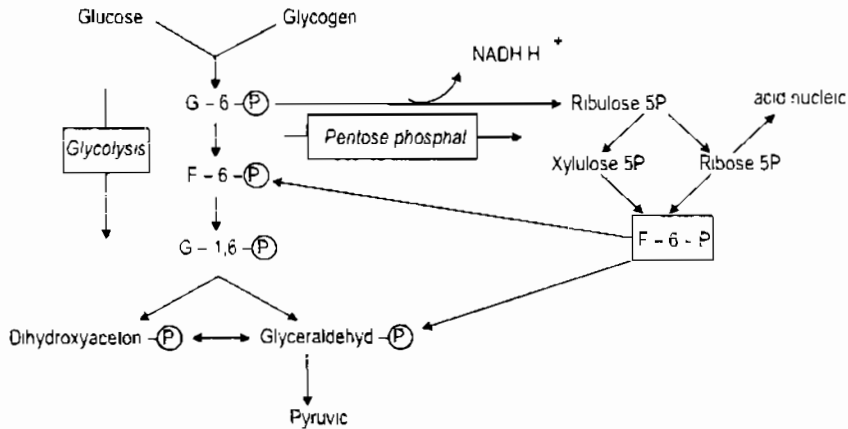
Con đường này là một chu trình trong đó cứ 3 phân tử glucose-6-phosphat đi vào sẽ tạo 3 phân tử CO_2 và 3 phân tử pentose phosphat, tiếp theo là một chuỗi phản ứng biến đổi để 3 phân tử pentose phosphat trên tạo thành 2 phân tử glucose-6-phosphat và một phân tử phosphoglyceraldehyd. Triose này hoặc sẽ thoái hoá tiếp tục theo con đường đường phân tạo acid pyruvic hoặc sau khi đồng phân hoá thành PDA thì tiếp tục kết hợp với một phân tử PGA để tạo fructose 1-6 diphosphat, sau đó thành fructose-6-phosphat. Phân tử này được đồng phân hoá thành glucose-6-phosphat và tiếp tục đi vào chu trình pentose. Mặt khác từ sản phẩm fructose-1,6-diphosphat cũng có thể đi vào quá trình thoái hoá theo con đường đường phân (hình 1.7).



Hình 1.7. Con đường hexose monophosphat

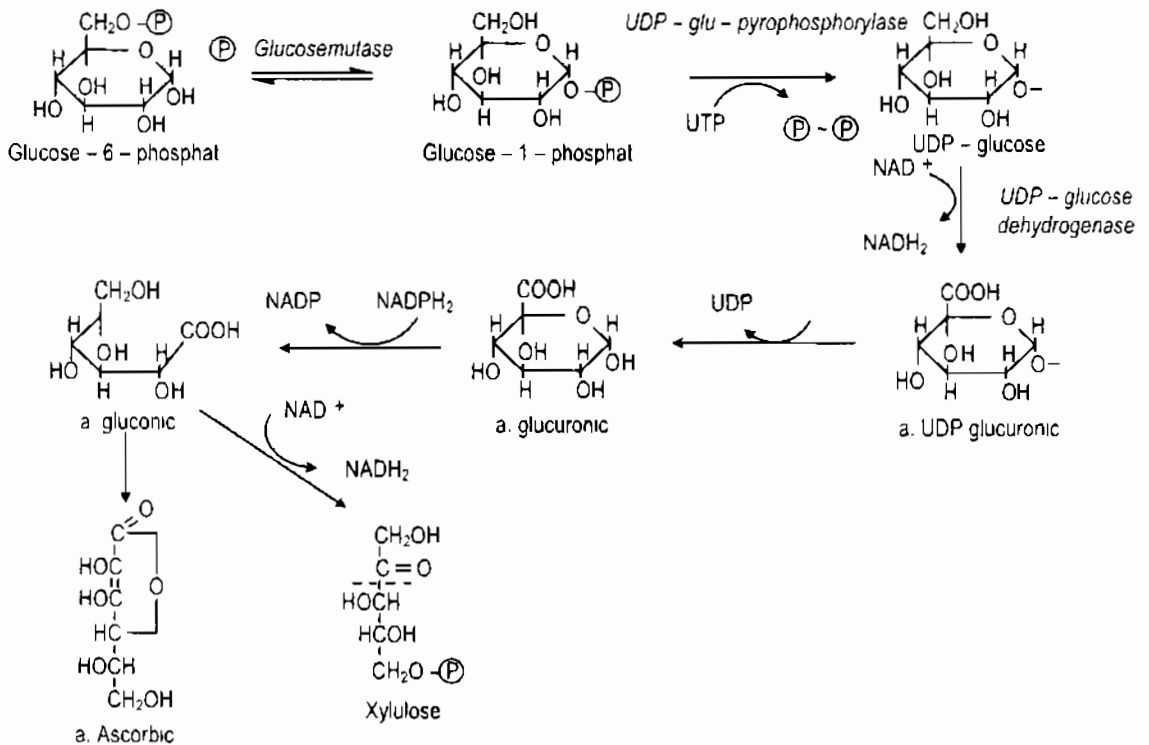
Mối liên quan giữa con đường đường phân với chu trình pentose

Giữa hai con đường này có một số sản phẩm chung mà từ đó sự thoái hoá tiếp những sản phẩm này không phân biệt chúng có nguồn gốc từ con đường thoái hoá nào, đó là các triose phosphat, fructose-6-phosphat, fructose-1,6-diphosphat (hình 1.8).



Hình 1.8. Mối liên quan giữa con đường glycolysis và hexose monophosphat

2.3. Thoái hoá glucose theo con đường uronic acid



Hình 1.9. Con đường uronic

Ở gan glucose thoái hoá theo con đường này cho acid glucuronic, acid ascorbic và pentose. Con đường thoái hoá này không cho ATP. UDP-Glucuronat là dạng hoạt động của glucuronat sẽ tiếp tục tham gia tổng hợp proteoglycan, các hormon steroid, bilirubin hay liên hợp với một số thuốc để đào thải qua nước tiểu hay mật.

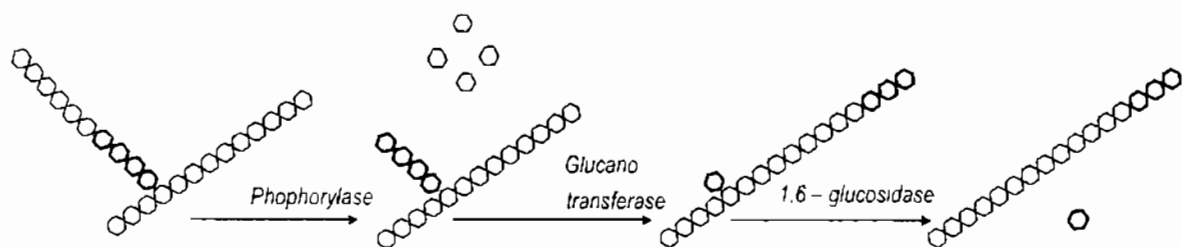
Glucuronat tiếp tục bị khử thành L-gulonat với sự hiện diện của NAPH H+. Ở động vật có khả năng tổng hợp vitamin, L-gulonat tiếp tục chuyển hoá cho ascorbat, riêng ở người và linh trưởng vì thiếu L-gulonolacton oxidase nên không thể tổng hợp ascorbic.

Sau cùng L-gulonat có thể chuyển hoá cho D-xylulose 5-phosphat, D-xylulose 5-phosphat có thể thoái hoá tiếp tục trong chu trình pentose (hình 1.9).

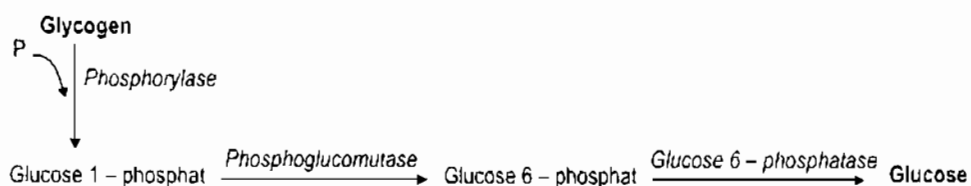
2.4. Thủy phân glycogen (glycogenolysis)

Trong quá trình thủy phân glycogen, cả liên kết $\alpha-1\rightarrow4$ và $\alpha-1\rightarrow6$ đều được thủy giải. Có 4 phản ứng với sự tham gia của enzym: (1) phosphorylase thủy phân liên kết $\alpha-1,4$ (2) các phản ứng cắt nhánh và cắt liên kết $\alpha-1\rightarrow6$, (3) phosphoglucomutase chuyển glucose-1-phosphat thành glucose-6-phosphat, (4) glucose-6-phosphatase chuyển glucose-6-phosphat thành glucose (hình 1.9, 1.10).

Trong cơ vì thiếu enzym glucose 6-phosphatase nên glycogen của cơ không là nguồn cung cấp glucose trực tiếp cho nguồn glucose máu, tuy nhiên nó lại là nguồn cung cấp năng lượng cho sự co cơ do glucose 6-phosphat đi vào thoái hoá theo con đường đường phân.



Hình 1.10. Cắt nhánh trong thủy phân glycogen



Hình 1.11. Thủy phân glycogen (glycogenolysis)

3. TỔNG HỢP

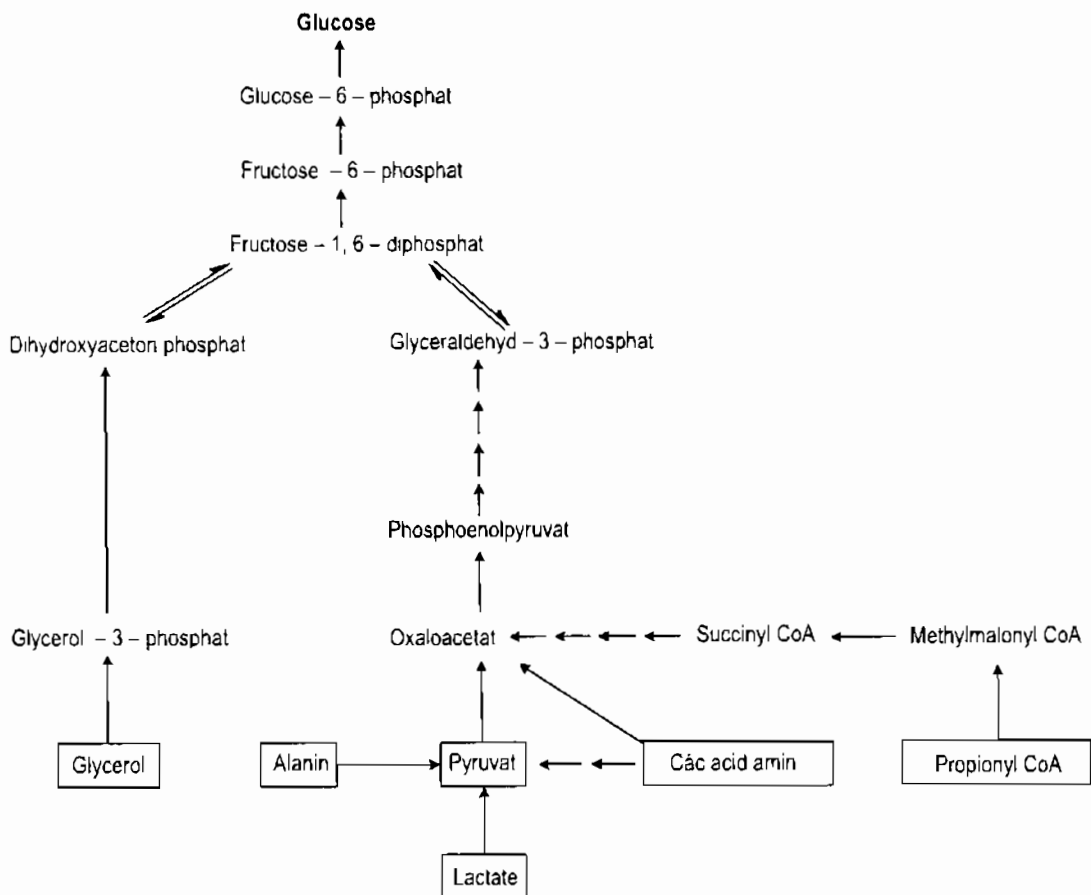
3.1. Tân tạo glucose (gluconeogenesis)

Để tạo năng lượng, phần lớn các tổ chức có thể chuyển hoá các nguồn carbon từ nhiều đường khác nhau như glucose, triacylglycerol, acid amin, pyruvat... Tuy nhiên nguồn carbon căn bản và duy nhất mà não và hệ thống thần kinh trung ương sử dụng là glucose. Một số mô khác cũng sử dụng glucose là nguồn căn bản như cơ, phần tủy thận, tinh hoàn và hồng cầu. Vì vậy các tế bào phải có khả năng *tự tổng hợp glucose từ những nguyên liệu khác* để duy trì nồng độ glucose máu nằm trong giới hạn và giới hạn này ở người tương đối hẹp, lượng glucose máu này nhằm duy trì hoạt động cơ thể đặc biệt là não và hệ thần kinh trung ương và cung cấp cho quá trình tổng hợp glycogen dự trữ. Nhu cầu glucose của não người tương đối lớn khoảng 120g/ngày so với tổng lượng glucose sử dụng của toàn bộ cơ thể là 160g/ngày. Tổng lượng glucose có trong glycogen dự trữ của toàn bộ cơ thể ở bất kỳ thời điểm nào là 190g và lượng glucose trong toàn bộ dịch cơ thể là 20g. Do đó, lượng glucose dự trữ của cơ thể chỉ đủ cung cấp cho nhu cầu glucose trong một ngày. Vì vậy khi thời gian nhịn đói kéo dài trên một ngày hay khi cơ thể phải hoạt động ở cường độ cao (ví dụ như một cuộc chạy marathon) lượng glucose dự trữ gần như cạn kiệt và glucose phải được tổng hợp mới (từ các nguyên liệu khác), quá trình tổng hợp mới glucose được gọi là *tân tạo glucose (gluconeogenesis)*.

Tân tạo glucose (gluconeogenesis) được định nghĩa như là quá trình sinh tổng hợp glucose từ nguồn nguyên liệu có cấu tạo 3 và 4 carbon. Các thành phần chính tham gia tân tạo glucose là lactat, sản phẩm từ quá trình đường phân xảy ra ở cơ xương và hồng cầu; acid amin, từ nguồn thức ăn hay từ quá trình phân giải protein của cơ trong thời gian đói và xa bữa ăn, trong 20 acid amin ở protein trừ lysin, leusin và các acid amin còn lại đều sẵn sàng tham gia quá trình tổng hợp cho glucose; alanin, từ chu trình glucose-alanin ở cơ; propionat, sản phẩm từ quá trình thoái hoá acid béo hay acid amin; glycerol, sản phẩm trong quá trình thoái hoá lipid. Và quá trình này xảy ra trong phần tế bào chất của tế bào (hình 1.12).

Quá trình tân tạo glucose (gluconeogenesis) xảy ra chính ở gan, ngoài ra còn có một con đường phụ xảy ra ở phần vỏ thận.

Glucose được tạo mới chủ yếu cung cấp cho não, mô thần kinh và cơ xương. Ngoài ra, một phần sẽ cung cấp cho quá trình tổng hợp các hexoamin, các polysaccarid phức tạp và các glycoprotein hay glycolipid.



Hình 1.12. Quá trình tân tạo glucose (gluconeogenesis)

3.2. Tổng hợp glycogen

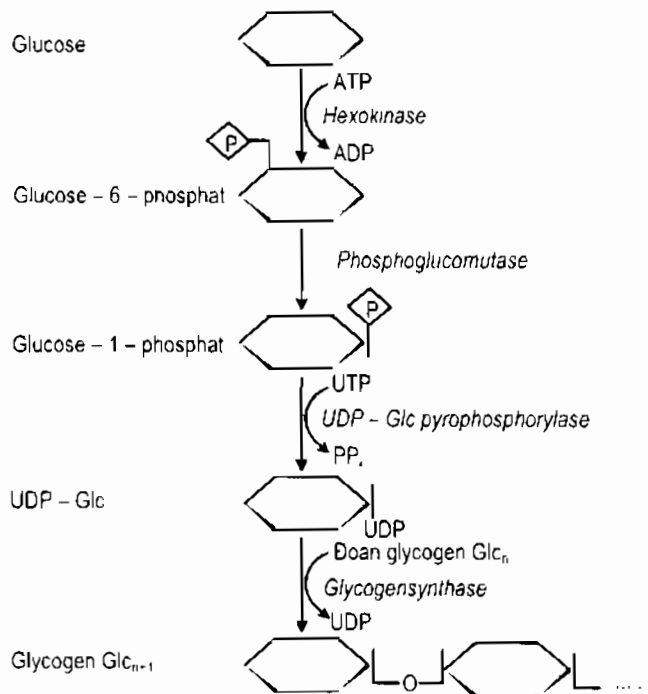
Hai tổ chức tổng hợp glycogen mạnh nhất trong cơ thể là gan và cơ. Trong cơ thể glycogen dự trữ chủ yếu ở gan và cơ, tỷ lệ cao nhất ở gan 2%–8%. Cơ chứa 1%–3% glycogen nhưng vì khối lượng cơ lớn nên tổng lượng glycogen của cơ là nhiều nhất. Glycogen của gan là dạng dự trữ chung cho toàn cơ thể, ngược lại glycogen trong cơ chỉ dự trữ riêng cho cơ mà thôi.

Ở cơ xương glycogen là nguồn năng lượng chính cung cấp cho quá trình co cơ. Gan lấy nguồn năng lượng chính từ quá trình thoái hoá acid béo, riêng nguồn glycogen của gan chủ yếu cung cấp cho glucose máu và vận chuyển đến các mô khác để thoái hoá tạo năng lượng. Do đó, gan được xem là tổ chức điều hoà glucose của cơ thể với vai trò điều hoà lượng glucose máu thông qua điều hoà quá trình tổng hợp và phân giải glycogen bằng enzym glycogen synthase và phosphorylase.

Để thích hợp với vai trò này, trên gan chứa lượng lớn glycogen, từ 2% đến 8% trọng lượng của gan. Ở gan mức tối đa của quá trình tổng hợp glycogen và của quá trình phân giải glycogen tương đương nhau, nhưng ở cơ thì quá trình phân giải glycogen có thể gấp 300 lần quá trình tổng hợp glycogen. Các enzym của quá trình tổng hợp và phân giải glycogen ở gan và cơ như nhau nhưng nội tiết tố điều khiển lại khác nhau. Nguyên liệu để tổng hợp glycogen của tế bào là glucose. Các tổ chức lấy glucose từ máu tuần hoàn, còn tổ chức gan ngoài lượng glucose do máu đưa đến (sau khi ăn), còn một lượng lớn glucose do tế bào gan tự tổng hợp từ các monosaccarid ngoài glucose, các acid amin, glycerol, acid lactic... (khi ăn thức ăn chứa nhiều các monosaccarid khác, khi đói, khi vận động cơ nhiều ...). Glucose tự do ở máu tuần hoàn, sau khi qua màng tế bào bị phosphoryl hoá thành glucose-6-phosphat, sau đó được đồng phân hoá thành glucose-1-phosphat để tham gia tổng hợp glycogen.

Tổng hợp mạch thẳng

Là quá trình tạo các liên kết 1.4 glucosid giữa các phân tử glucose để kéo dài mạch thẳng của phân tử glycogen (hình 1.13).



Hình 1.13. Tổng hợp mạch thẳng của glycogen

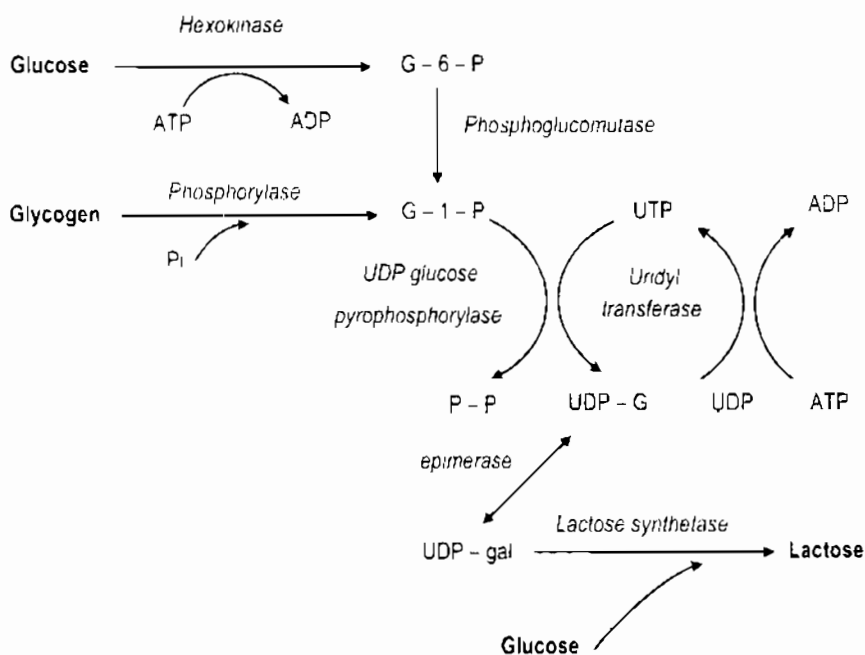
Tổng hợp mạch nhánh

Là quá trình tạo các liên kết α -1 \rightarrow 6 glucosid trong phân tử glycogen. Trong quá trình chuỗi thẳng, khi chuỗi thẳng đã khá dài enzym amylose (1 \rightarrow 4, 1 \rightarrow 6) transglucosidase sẽ cắt một đoạn đầu của mạch thẳng (ít nhất là 6 phân tử glucose) sau đó chuyển đến gắn vào OH của C6 của phân tử glucose của cùng chuỗi hoặc chuỗi khác. Sau đó mạch nhánh mới tạo thành lại được kéo dài.

3.3. Tổng hợp lactose

Disaccarid duy nhất được tổng hợp ở cơ thể người và động vật cao cấp là lactose. Lactose được tổng hợp ở tuyến sữa của phụ nữ trong thời kỳ có thai và cho con bú.

Nguyên liệu để tổng hợp lactose là glucose từ máu hoặc do phân hủy glycogen (hình 1.14).

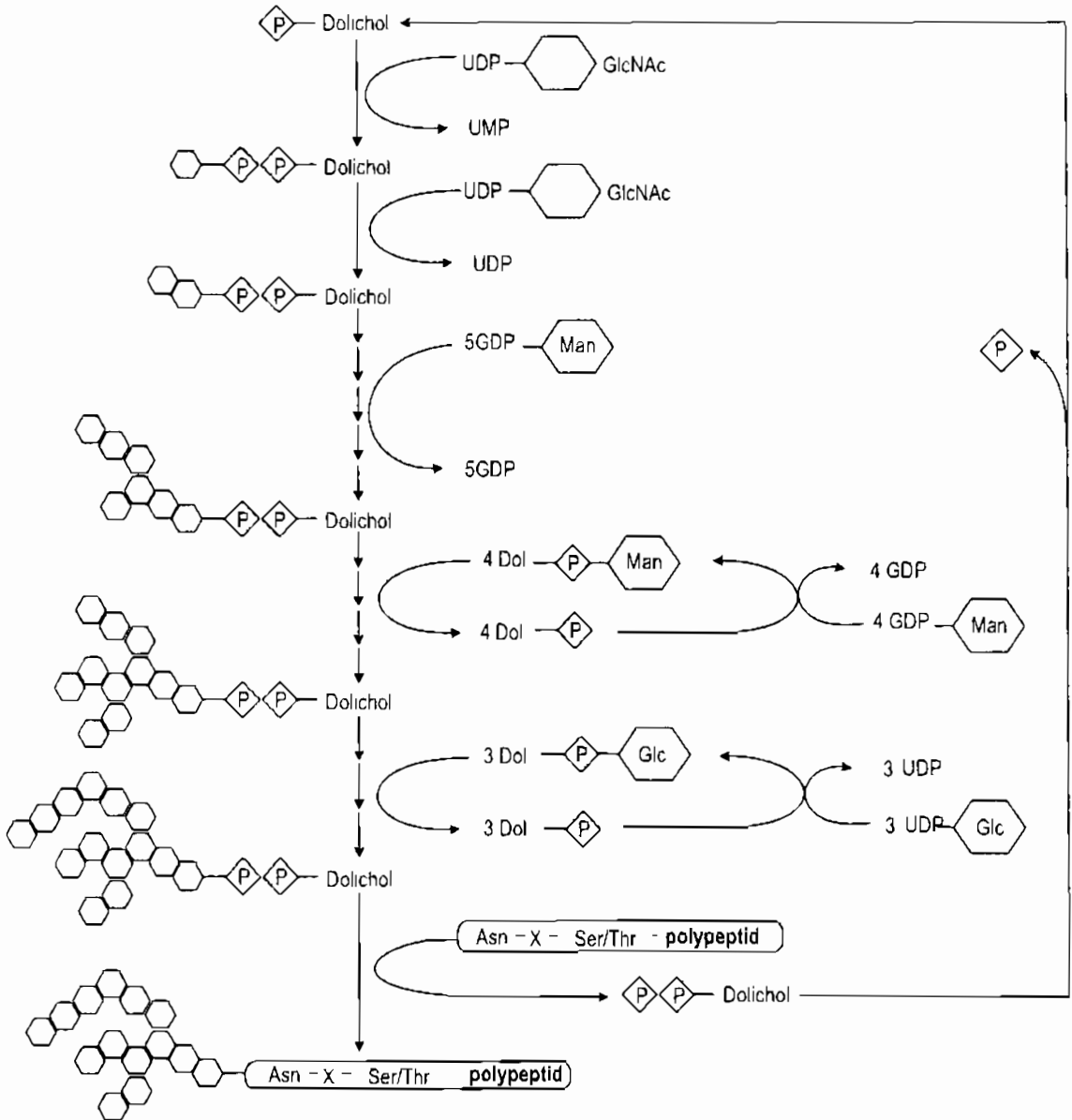


Hình 1.14. Tổng hợp lactose

3.4. Tổng hợp glycoprotein

Giai đoạn đầu tiên trong quá trình tổng hợp glycoprotein là tổng hợp chuỗi oligosaccarid gắn với lipid. Phần lipid tham gia là dolichol phosphat, tiếp theo là

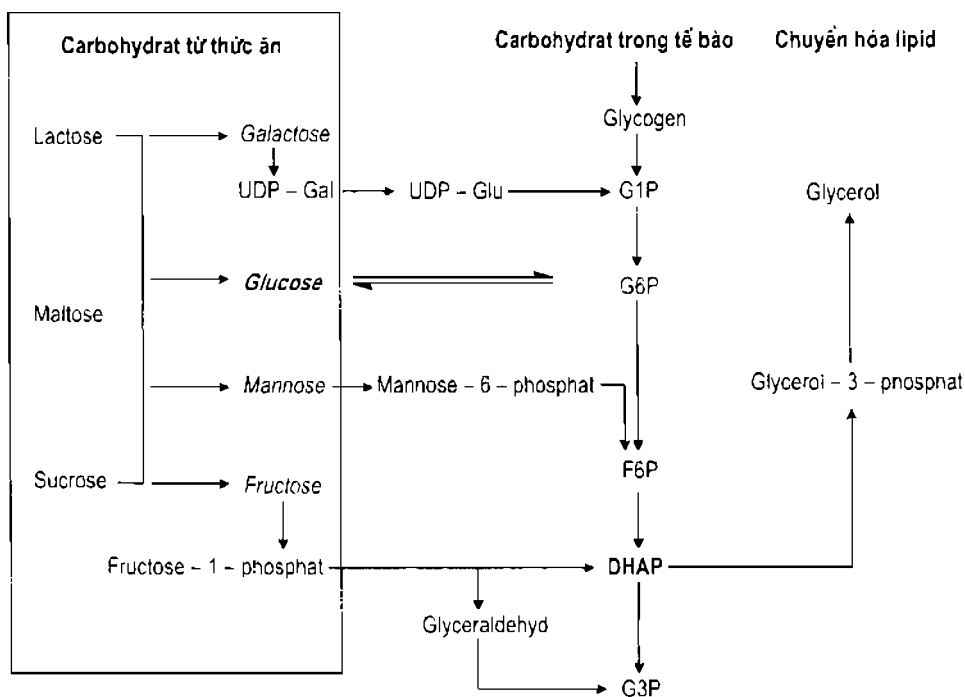
quá trình tổng hợp chuỗi oligosaccarid. Quá trình trên xảy ra ở lưới nội chất, bước kế tiếp chuỗi oligosaccarid của oligosaccarid-DPP sẽ được chuyển sang liên kết với một polypeptid (hình 1.15).



Hình 1.15. Tổng hợp glycoprotein

4. CHUYỂN HOÁ CỦA CÁC MONOSACCARID KHÁC

Trong thức ăn có ba hexose chính khác ngoài glucose được cơ thể hấp thu và sử dụng là galactose, fructose và mannose (hình 1.16).



Hình 1.16. Sử dụng galactose, fructose, mannose

4.1. Sự sử dụng galactose

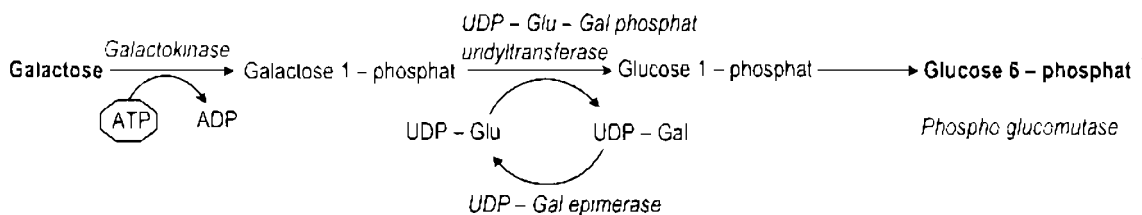
Nguồn D-galactose chủ yếu từ sự thủy phân lactose có nhiều trong sữa. Con đường chính để sử dụng galactose là quá trình chuyển thành glucose-6-phosphat để tiếp tục thoái hoá bằng con đường đường phân. Quá trình chuyển galactose thành glucose-6-phosphat gồm 4 phản ứng theo sơ đồ (hình 1.17).

Phosphoryl hoá

Chuyển gốc UPD- sang galactose và gốc P- sang glucose

Epimer hoá

Isomer hoá



Hình 1.17. Chuyển galactose thành glucose-6-phosphat

Ở tuyến vú trong thời kỳ hoạt động các enzym tham gia trong quá trình trên cũng có mặt trong quá trình tổng hợp lactose. Lactose được tạo từ sự kết hợp UDP-galactose và glucose dưới tác dụng của lactose synthase.

Trong cơ thể galactose không chỉ cần cho quá trình tổng hợp lactose, mà còn tham gia vào quá trình tổng hợp glycolipid, glycoprotein và proteoglycan.

Ở người bệnh có tính di truyền là galactose huyết bẩm sinh (galactosemia) do thiếu enzym UDP-glucose-galactose-uridylyltransferase, bệnh gây sự tích tụ galactose và galactose-1-phosphat trong máu và mô với triệu chứng lâm sàng như chậm phát triển trí não, đục thủy tinh thể, gan to... Bệnh gặp ở trẻ sơ sinh khi bắt đầu dùng sữa có lactose, khi đó phải cho trẻ ngừng sữa.

4.2. Sự sử dụng fructose

Fructose có nhiều trong trái cây và là sản phẩm thủy phân của sucrose (đường mía). Quá trình phosphoryl hoá fructose xảy ra ở hầu hết các mô và cho fructose-6-phosphat, sản phẩm trung gian của con đường đường phân. Bên cạnh quá trình trên còn có một con đường phụ chuyển fructose thành fructose-1-phosphat bởi enzym fructokinase có nhiều ở gan, thận và ruột, fructose-1-phosphat tiếp tục bị phân đôi cho dihydroxyaceton phosphat (tham gia tổng hợp glycerol) và D-glyceraldehyd dưới tác dụng của aldolase B (hình 1.16). Qua con đường phụ này cho thấy trong chế độ ăn cho nhiều fructose (như trái cây, đường mía, bia...) thì tăng tổng hợp cho acid béo, VLDL, do đó có thể gây tăng triacylglycerol và LDL cholesterol máu.

4.3. Sự sử dụng mannose

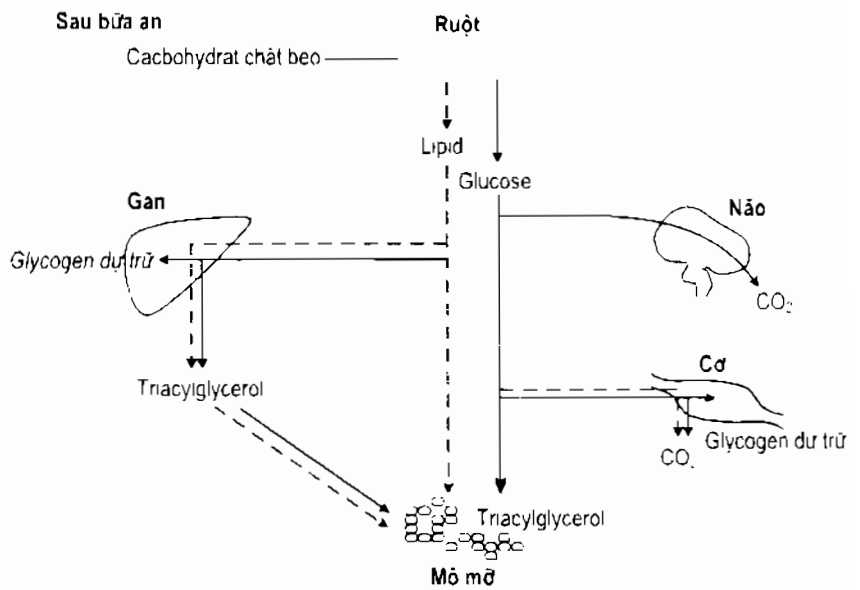
Mannose có nhiều trong sản phẩm tiêu hoá của các loại thức ăn có chứa nhiều polysaccarid hay glycoprotein. Sau khi được hấp thu mannose phosphoryl hoá cho mannose-6-phosphat và sau đó tiếp tục được isomer hoá cho fructose-6-phosphat (hình 1.16).

5. SỰ CHUYỂN HOÁ CỦA GLUCOSE Ở MỘT SỐ TRẠNG THÁI

5.1. Ở trạng thái sau khi hấp thu glucose từ hệ thống tiêu hoá (Fed state)

Carbohydrat sau khi qua quá trình phân giải ở hệ thống tiêu hoá cho monosaccarid có thành phần chủ yếu là glucose. Monosaccarid sau khi hấp thu qua ruột sẽ đến gan và cơ. Ở gan glucose bị oxy hoá đến CO_2 và H_2O một phần khác tham gia tổng hợp glycogen và triacylglycerol đưa đến mô mỡ để dự trữ. Ở cơ glucose bị oxy hoá đến CO_2 và H_2O để cung cấp ATP và tham gia tổng hợp glycogen của cơ. Một phần glucose đến mô mỡ để tổng hợp triacylglycerol. Khi đến não thì chủ yếu glucose bị oxy hoá đến CO_2 và H_2O để cung cấp ATP (hình 1.18).

Ở trạng thái này *insulin* là tác nhân chính điều khiển quá trình chuyển hoá của glucose. Hoạt động chính của *insulin* là gia tăng quá trình tổng hợp glycogen (glycogenesis) ở gan và cơ từ nguồn glucose và đồng thời cũng gia tăng quá trình tổng hợp triacylglycerol ở gan và mô mỡ (đặc biệt là khi một lượng lớn glucose được hấp thụ).

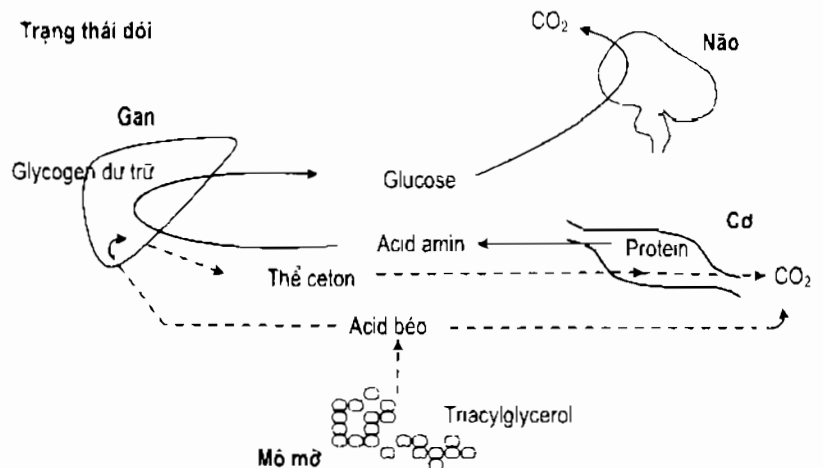


Hình 1.18. Trạng thái sau hấp thu glucose từ hệ tiêu hoá

5.2. Ở trạng thái đói (Fasting state)

Khi cơ thể động vật thiếu thức ăn, cơ thể có nhu cầu cấp thiết về sự duy trì nồng độ glucose trong máu, vì nồng độ glucose đang giảm dưới giới hạn (khoảng 2,5 mM ở người) và gây rối loạn hệ thần kinh trung ương. Ở người là biểu lộ của triệu chứng hạ đường huyết trong máu như hoạt động cơ yếu và không phối hợp, rối loạn nhận thức và đổ mồ hôi. Nếu nồng độ glucose tiếp tục giảm sẽ dẫn đến tình trạng hôn mê.

Nguồn cung cấp glucose máu cấp thiết là nguồn glycogen dự trữ trong gan. Trong vòng vài giây lượng glycogen của gan có thể phân giải, cung cấp glucose đưa vào máu, quá trình này là quá trình phân giải glucose (glycogenolysis).

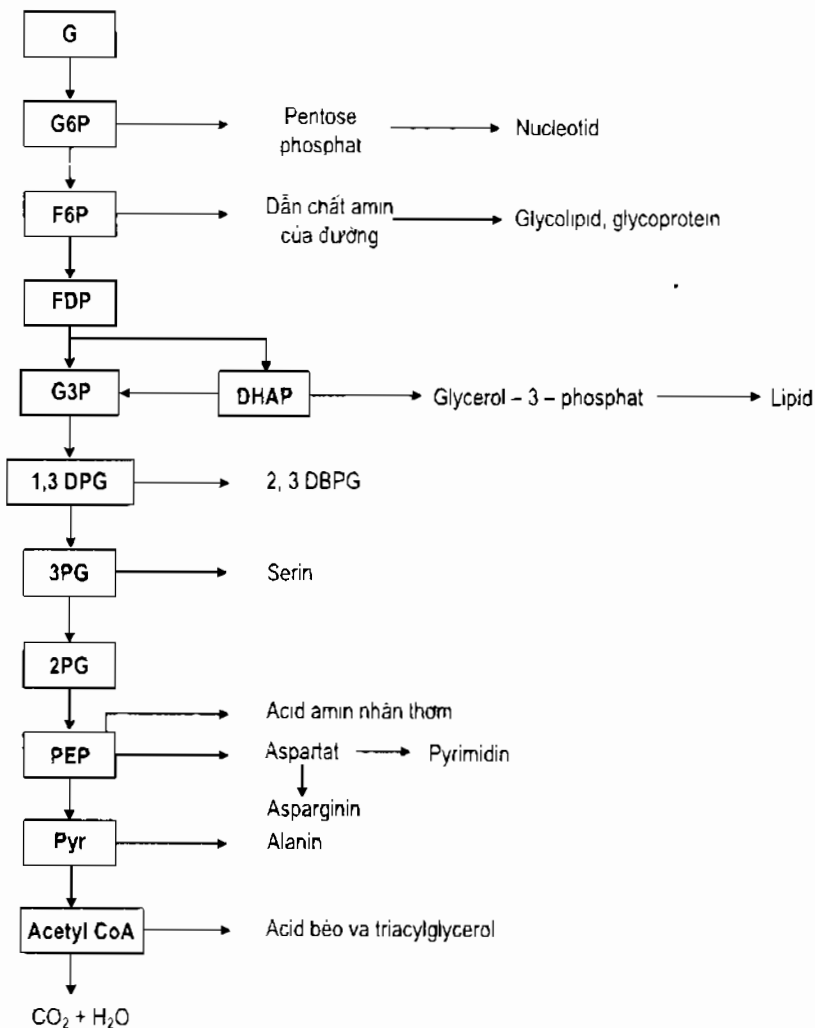


Hình 1.19. Ở trạng thái đói

Glycogen của cơ chứa một lượng lớn glucose dự trữ, nhưng nó không trực tiếp cung cấp glucose cho máu. Mặc dù glycogen của gan là nguồn cung cấp glucose cấp thiết nhưng gan có thể lập tức sản

xuất glucose bằng quá trình tổng hợp mới glucose từ acid amin của cơ (acid amin được phóng thích từ cơ và chuyển tới gan để tổng hợp glucose) – quá trình gluconeogenesis. Cùng lúc này quá trình ketogenesis bắt đầu, quá trình này xảy ra ở gan và chuyển acid béo được phóng thích từ mô mỡ thành thể ceton để cung cấp cho các mô nhằm tránh quá trình sử dụng quá mức glucose. Quá trình phóng thích acid béo từ dạng dự trữ là triacylglycerol trong mô mỡ gọi là quá trình lipolysis. Quá trình này xảy ra với sự điều khiển của các hormon. Adrenalin và glucagon kích hoạt enzym phóng thích glucose từ glycogen của gan. Glucagon cũng hoạt hoá quá trình tổng hợp mới glucose (gluconeogenesis). Các glucocorticoid hoạt hoá quá trình giải phóng acid amin từ cơ. Adrenalin và adrenocorticotropin (ACTH) và hormon tăng trưởng sẽ hoạt hoá quá trình lipolysis (hình 1.19).

6. LIÊN QUAN CHUYỂN HOÁ CỦA GLUCOSE



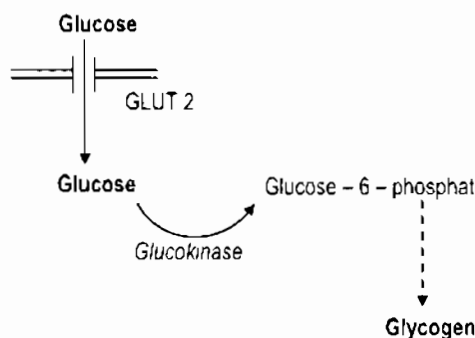
Hình 1.20. Liên quan chuyển hoá của glucose

7. VẬN CHUYỂN GLUCOSE QUA MÀNG TẾ BÀO

Một trong những giai đoạn quan trọng nhất của chuyển hoá glucose là vận chuyển glucose qua màng tế bào. Glucose được vận chuyển vào tế bào bởi các tác nhân vận chuyển. Có năm tác nhân vận chuyển glucose được tìm thấy là GLUT1, GLUT2, GLUT3, GLUT4 và GLUT5 và sau đây là sự phân bố của các tác nhân vận chuyển này (Bảng 1.1).

Bảng 1.1. Các tác nhân vận chuyển glucose qua màng tế bào

Tác nhân vận chuyển	Phân bố
GLUT1	Hồng cầu, các mao mạch của não
GLUT2	Gan, màng ruột, tế bào của tụy
GLUT3	Hầu như duy nhất có ở tế bào thần kinh (não), cơ của bào thai
GLUT4	Mô nhạy cảm với insulin (như cơ xương, cơ tim, mô mỡ)
GLUT5	Màng ruột, tinh dịch, cơ xương, mô mỡ. Là tác nhân vận chuyển cho fructose và cả glucose.



Hình 1.21. Vận chuyển glucose của GLUT2

8. ĐIỀU HOÀ CHUYỂN HOÁ GLUCOSE VÀ GLYCOGEN – HOẠT ĐỘNG CỦA HORMON VÀ NHỮNG NHÂN TỐ KHÁC TRONG QUÁ TRÌNH CHUYỂN HOÁ

Bình thường glucose máu 0.7 – 1.2 g/L hay 70 – 120 mg% hay 4.22 – 6.67mmol/L. Đường huyết luôn luôn ổn định nhờ sự cân bằng giữa nguồn cung cấp và lượng sử dụng.

Nguồn cung cấp glucose vào máu như nguồn glucid ngoại sinh từ thức ăn, nguồn nội sinh do phân giải glycogen và tân tạo glucose ở khoảng giữa các bữa ăn.

Sử dụng glucose ở các tổ chức nhất là mô cơ, mô thần kinh, mô mỡ. Sử dụng glucose để tổng hợp dạng dự trữ ở tất cả các tổ chức và nhiều nhất ở gan và cơ.

Điều khiển chính các quá trình chuyển hoá của carbohydrat là các hormon.

Khi cơ thể ở trạng thái sau bữa ăn, lượng lớn carbohydrat chủ yếu là glucose được hấp thu từ ruột. Ở trạng thái này, insulin là tác nhân chính điều khiển quá

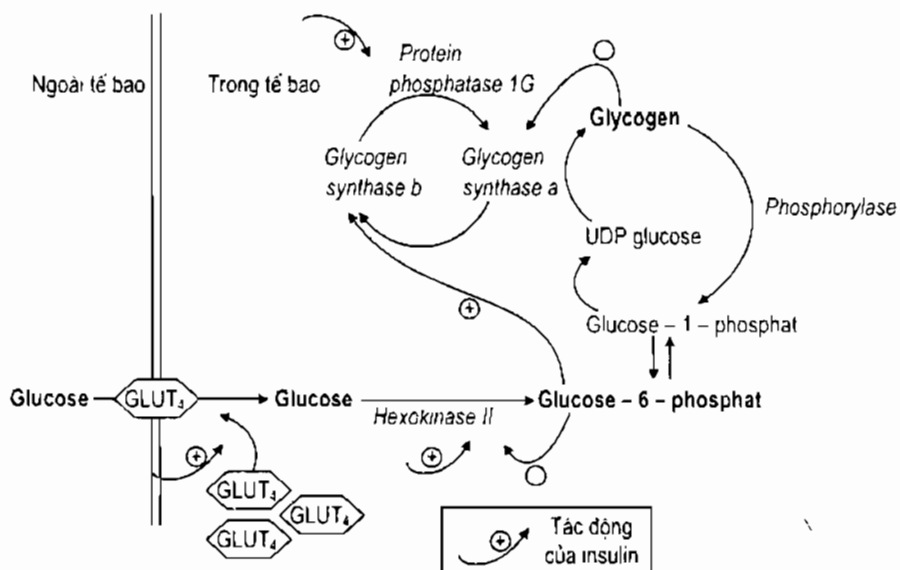
trình chuyển hoá của glucose. Hoạt động chính của insulin là gia tăng quá trình tổng hợp glycogen (glycogenesis) ở gan và cơ từ nguồn glucose và đồng thời cũng gia tăng quá trình tổng hợp triacylglycerol ở gan và mô mỡ (đặc biệt là khi một lượng lớn glucose được hấp thu).

Ngược lại ở trạng thái đói hay xa bữa ăn hoạt động của insulin giảm đi, tác nhân chính điều khiển các quá trình chuyển hoá glucose lúc này là các hormon như glucagon, glucocorticoid, adrenalin, ACTH (adrenocorticotropin), hormon tăng trưởng. Vì lượng glycogen của gan có giới hạn, nên để đáp ứng nhu cầu glucose của cơ thể trong lúc này cơ thể phải sử dụng nguồn acid amin từ quá trình thủy phân protein của cơ để tân tạo glucose. Khi đó cơ sử dụng nguồn nguyên liệu để thoái hoá cho năng lượng là các thể ceton từ sự thủy phân acid béo của mô mỡ thay thế cho glucose. Do đó, khi cơ thể trong tình trạng đói kéo dài, cơ rất cần thiết cho sự sống (nguồn cung cấp glucose).

Insulin

Do tế bào β ở đảo Langerhans của tuyến tụy. Insulin làm giảm glucose máu do: (1) Làm tăng sự sử dụng glucose ở tất cả các mô nhất là tế bào cơ, xương, tim và mô mỡ bằng cách tăng hoạt động GLUT4 vận chuyển glucose qua màng tế bào và bằng cách kích thích sinh tổng hợp các enzym chính của con đường đường phân (glycolysis) (2) Tăng tổng hợp glycogen bằng cách tăng hoạt glycogen synthase (3) Giảm sự phân ly glycogen ở gan, cơ.

Ngoài ra, insulin còn làm tăng quá trình sử dụng glucose để tổng hợp acid béo và lipid dự trữ ở mô mỡ và ức chế các hormon gây tăng glucose máu.



Hình 1.22. Tác động của insulin

Glucagon

Do tế bào của tụy tiết ra tác động lên gan kích thích gan phân giải glycogen thành glucose vào máu.

Adrenalin

Sự co cơ hay kích thích thần kinh khiến tủy thượng thận giải phóng adrenalin, adrenalin kích thích gan phân giải glycogen vào máu và kích thích cơ phân giải glycogen cung cấp năng lượng cho cơ hoạt động.

Thyroxin

Hormon tuyến giáp, làm tăng glucose máu do (1) tăng hấp thu glucose ở ruột (2) tăng phân ly glycogen ở gan.

Glucocorticoid

Hormon vỏ thượng thận, làm tăng đường huyết bằng cách (1) tăng hấp thu glucose ở ruột (2) tăng tân tạo glucose (gluconeogenesis), (3) tăng phân ly glycogen (4) ức chế tiêu dùng glucose ở các mô ngoài gan.

Hormon tăng trưởng

Hormon tuyến yên trước làm tăng đường huyết do giảm tổng hợp và tăng phân hủy glycogen, giảm sự thâm glucose vào các mô.

ACTH

ACTH kích thích vỏ thượng thận tiết hormon steroid trong đó có glucocorticoid.

9. RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ GLUCID

9.1. Bệnh đái tháo đường tụy

Có hai dạng đái đường tụy: (1) Dạng 1 (type 1), còn được gọi là tụy trẻ vì xảy ra ở trẻ em và người nhỏ tuổi (2) Dạng 2 (type 2) xảy ra ở người lớn tuổi và đặc biệt có thể trạng mập.

Đối với tụy 1 tế bào β của đảo Langerhans tụy không có khả năng tiết insulin, do đó phương pháp điều trị là bổ sung insulin. Nguyên nhân gây đái đường tụy 1 do hệ thống miễn dịch của cơ thể tự tạo kháng thể tấn công tế bào β .

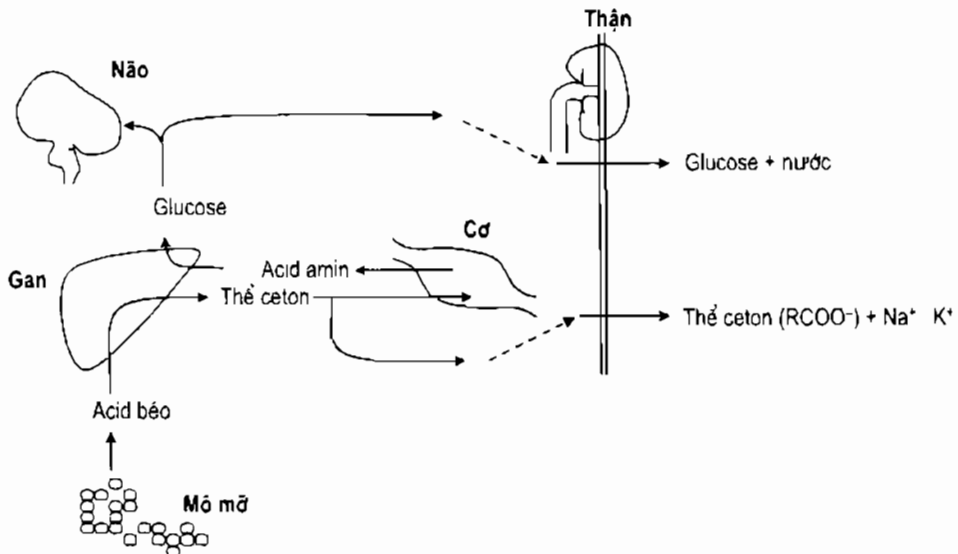
Đối với tụy 2, dù một lượng đáng kể insulin được tiết ra nhưng không duy trì được nồng độ glucose ở mức bình thường. Nguyên nhân chưa được biết rõ nhưng trong một số trường hợp là do tế bào đích không đáp ứng với insulin. Do đó, phương pháp điều trị trong đái đường tụy 2 là điều chỉnh chế độ ăn thích hợp và dùng được phẩm kích thích tăng tiết insulin của tế bào tụy.

Đặc điểm ở người đái đường tụy:

- Nồng độ glucose trong máu tăng.
- Tăng thể ceton và acid béo tự do trong máu.
- Mất muối.
- Tăng lượng nước tiểu, tăng urê.
- Mô và tế bào đói năng lượng.

Nguyên nhân (hình 1.23).

Do thiếu insulin, khả năng vận chuyển glucose qua màng tế bào bị giảm và quá trình phosphoryl hoá glucose bị giảm. Nồng độ glucose tăng cao ở khu vực ngoài tế bào như máu và dịch gian bào, trong khi tế bào không có glucose để chuyển hoá, nên lâm vào tình trạng đói năng lượng tế bào. Tế bào phải tăng cường thoái hoá các cơ chất khác, nhất là lipid. Acid béo được giải phóng từ mô mỡ.



Hình 1.23. Rối loạn do thiếu insulin

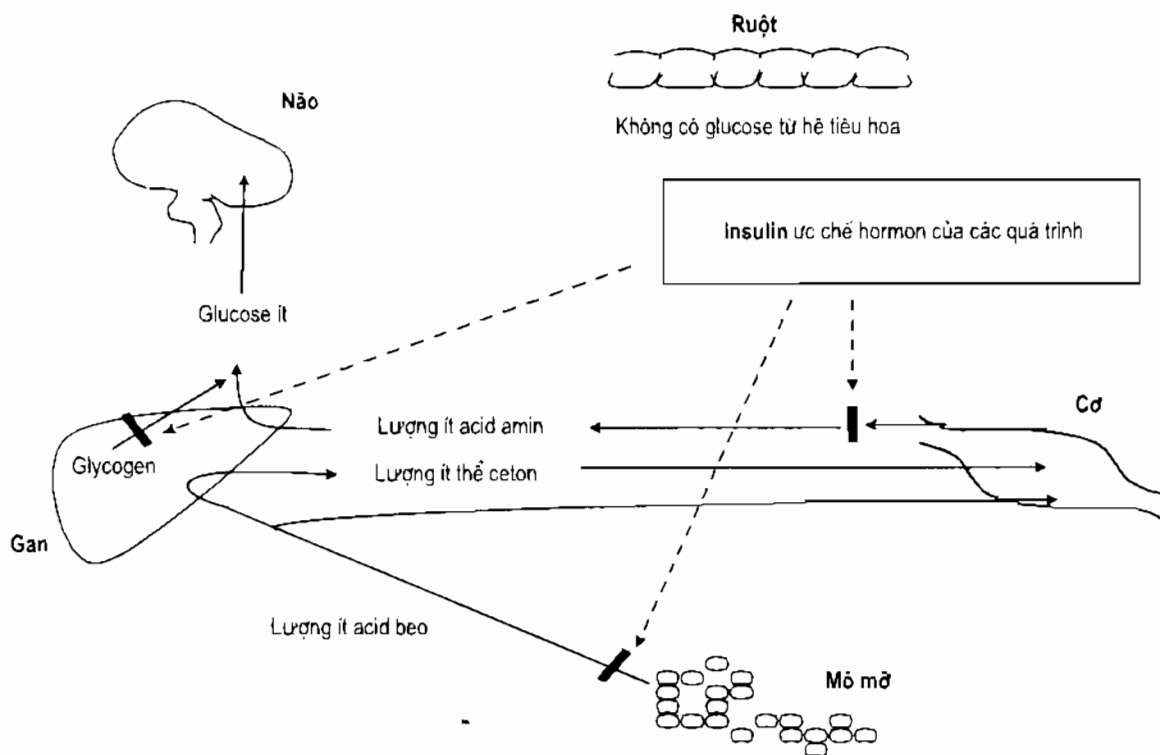
Quá trình thoái hoá lipid cụ thể là các acid béo, sẽ tạo nhiều acetyl CoA. Nhưng acetyl CoA trên lại không được oxy hoá hết trong chu trình acid citric vì thiếu oxaloacetic (sản phẩm được tạo ra chủ yếu bởi acid pyruvic của hoá trình thoái hoá glucose). Acetyl CoA sẽ bị ứ đọng lại, chuyển hoá theo hướng tạo thể cetonic. chất này được đào thải qua đường tiểu và hơi thở. Vì tăng đào thải thể ceton trong nước tiểu sẽ kết hợp với tăng thải muối.

Glucose được đào thải trong nước tiểu làm tăng áp lực thẩm thấu nên kéo theo tăng đào thải nước qua thận. Do đó bệnh đái tháo đường thường kèm theo rối loạn chuyển hoá lipid và các chuyển hoá khác của cơ thể như trao đổi muối nước, cân bằng acid base.

Tình trạng đói năng lượng trong tế bào của các cơ quan sẽ dẫn đến rối loạn chức năng và thoái hoá các cơ quan đó như đục thủy tinh thể, tổn thương hệ thống mạch máu, suy giảm miễn dịch, nhiễm khuẩn...

9.2. Bệnh hạ đường huyết tự phát

Do khối u tế bào của đảo Langerhans gây tăng tiết insulin. Biểu hiện là đường huyết luôn bị hạ ở thời điểm xa bữa ăn hay có những cơn hôn mê hạ đường huyết (hình 1.24).



Hình 1.24. Kết quả của tăng tiết insulin

9.3. Bệnh galactose huyết bẩm sinh

Bệnh có tính di truyền. Do thiếu enzym galactose uridyl transferase nên galactose không được chuyển thành glucose, ứ trong gan gây suy gan có thể gây tử vong. Phải cho trẻ ngừng sữa mẹ thay thế bằng sữa không có lactose.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

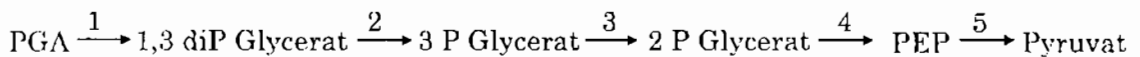
1. Bộ môn Hoá sinh. Trường Đại học Y Hà Nội. *Hoá sinh*. NXB Y học Hà Nội, 2001.
2. Bộ môn Hoá sinh. Đại học Y – Dược TPHCM. *Hoá sinh Y học*. NXB Y học TP HCM, 2003.
3. Bộ Y Tế, Vụ Khoa học và Đào tạo. *Hoá sinh học*. NXB Y học Hà Nội, 2005.

4. Victor L. Davison, Donald b. Sittman. *Biochemistry*. 3 th edition. Harwal Publishing, 1994.
5. P.N. Campbell. *Biochemistry Illustrated*. 4 th edition. Churchill livingston, 2000.
6. Robert K. Murray, Daryl K. Granner. Victor W. Rodwell. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 27th edition. Lange Medical Books/Mcgraw – Hill, 2006.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn một hay nhiều câu đúng trong các câu sau:

1. Vitamin nào có ảnh hưởng nhiều trong quá trình hấp thu và chuyển hoá glucid.
 - a. B₁
 - b. B₆
 - c. B₁₂
 - d. C
2. Tập hợp các phản ứng nào sau đây sinh ATP trực tiếp



- a. 2,3
 - b. 1,2
 - c. 2,5
 - d. 2,4
3. Một phân tử glucose từ glycogen thoái hoá đến pyruvat cho tổng số ATP là
 - a. 5 ATP
 - b. 9 ATP
 - c. 8 ATP
 - d. 16 ATP
 4. Sản phẩm thoái hoá cuối cùng của glucose theo con đường đường phân
 - a. Xảy ra ở hồng cầu là lactat
 - b. Xảy ra ở hồng cầu là pyruvat
 - c. Xảy ra ở tế bào cơ trong điều kiện yếm khí là pyruvat
 - d. Xảy ra ở tế bào cơ trong điều kiện yếm khí là lactat
 5. Ở bệnh nhân đái đường tụy, do thiếu insulin nên:

- a. Giảm hoạt động glycogen synthase
 - b. Tăng hoạt động GLUT4
 - c. Tăng hoạt hexokinase
 - d. Giảm tổng hợp các enzym chính của con đường glycolysis
6. Các hormon nào sau đây làm tăng quá trình phân giải glycogen ở gan
- a. Adrenalin
 - b. Glucagon
 - c. Glucocorticoid
 - d. ACTH
7. Chế độ ăn nhiều đường nào sau đây có thể gây tăng triacylglycerol và LDL cholesterol máu
- a. Saccarose
 - b. Lactose
 - c. Fructose
 - d. Manose
8. Trẻ thiếu G-6-PD không được sử dụng các thuốc tạo ra các gốc có tính oxy hoá và ăn các loại đậu do:
- a. Hồng cầu thiếu NADPH
 - b. Hồng cầu thiếu glutathion dạng khử
 - c. Hồng cầu thiếu glutathion dạng oxy hoá
 - d. Hồng cầu không phân hủy được các gốc oxy hoá
9. Sản phẩm nào sau đây của con đường đường phân có thể tổng hợp cho lipid
- a. G3P
 - b. DHAP
 - c. DPG
 - d. 1,3DPG
10. Tác động để làm giảm glucose máu của insulin
- a. Tăng hoạt glycogen synthase
 - b. Tăng hoạt động GLUT4
 - c. Tăng hoạt hexokinase
 - d. Tăng tổng hợp các enzym chính của con đường glycolysis

11. Khi cơ thể động vật ở trạng thái đói, để cung cấp nhằm duy trì nồng độ glucose cho máu thì các quá trình nào sau đây xảy ra:
 - a. Tăng phân giải glycogen của gan
 - b. Tăng phân giải triacylglycerol
 - c. Tăng quá trình tân tạo glucose từ acid amin
 - d. Tăng phân giải glycogen của cơ
12. Glycogen của cơ không là nguồn dự trữ cho toàn cơ thể vì cơ thiếu enzym
 - a. Phosphorylase
 - b. Phosphoglucomutase
 - c. Glucose 6 phosphatase
 - d. Glucano transferase

CÂU HỎI NGHIÊN CỨU BÀI HỌC

1. Vì sao glycogen của cơ không là nguồn dự trữ glucose để cung cấp cho toàn cơ thể?
2. Vì sao ở mô mỡ. tuyến thượng thận, chu trình pentose chiếm tỷ lệ cao hơn?
3. Vì sao chế độ ăn nhiều đường mía, bia có thể gây tăng triacylglycerol và LDL cholesterol máu?
4. Vì sao trẻ thiếu G-6-DP không được sử dụng các thuốc tạo ra các gốc có tính oxy hoá?

Chương 2

CHUYỂN HOÁ LIPID

MỤC TIÊU

1. *Nêu được tiến trình, cơ chế của phản ứng thủy phân và sự hấp thu của các hợp chất lipid.*
2. *Trình bày và giải thích được tiến trình, cơ chế của sự thoái hoá lipid.*
3. *Nêu và giải thích được tiến trình, cơ chế của sự sinh tổng hợp lipid.*
4. *Trình bày và giải thích được tiến trình, cơ chế của sự sinh tổng hợp và thoái hoá cholesterol.*

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

Ở các nước công nghiệp phát triển, $\geq 40\%$ nhu cầu về năng lượng được cung cấp bởi triglycerid từ thức ăn. Triglycerid cung cấp hơn 1/2 nhu cầu về năng lượng của một số cơ quan, đặc biệt là gan, tim, và mô xương.

Về mặt sinh lý lipid có thể chia thành hai loại:

Lipid dự trữ: chủ yếu là triglycerid, tồn tại trong cơ thể với lượng thay đổi. Lipid dự trữ được tạo thành một phần do thức ăn, một phần có nguồn gốc nội sinh do quá trình tổng hợp từ glucid hay protid. Khi đói, cơ thể người và động vật sử dụng mỡ dự trữ từ các tế bào mỡ.

Lipid cấu tạo (lipid màng): chủ yếu là phospholipid và cholesterol; là thành phần không thay đổi, chiếm khoảng 10% trọng lượng khô của các tổ chức.

Những nghiên cứu về chuyển hoá lipid đã xác định lipid có hai chức năng chính là sản sinh năng lượng và xây dựng cấu trúc tế bào và mô. Ngoài ra, một số lipid phức tạp còn giữ các vai trò quan trọng như có liên quan đến đặc tính của màng tế bào, khả năng hòa tan của những chất không phân cực trong các dịch của cơ thể; các hormon steroid và prostaglandin giữ vai trò sinh lý đặc biệt trong việc điều hòa quá trình chuyển hoá.

1. SỰ TIÊU HOÁ VÀ HẤP THU LIPID TRONG THỨC ĂN

1.1. Sự tiêu hoá lipid

1.1.1. Sự thủy phân triglycerid (triacylglycerol)

Triglycerid là chất tiêu biểu của lipid đơn giản có trong thức ăn gọi là chất béo.

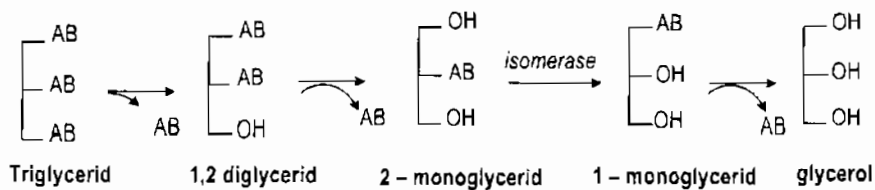
Sự tiêu hoá lipid thực chất là sự thủy phân triglycerid xảy ra theo từng giai đoạn ở hành tá tràng nhờ tác dụng của enzym lipase cùng với sự tham gia của các tác nhân nhũ tương hoá là mật và muối mật.

Trước khi thủy phân, lipid được nhũ tương hoá bởi muối mật có trong dịch mật. vì ở trạng thái nhũ tương lipid có diện tích tiếp xúc lớn, làm tăng tác động của lipase và được phân tán dưới những hạt nhỏ để có thể khuếch tán dễ dàng qua màng ruột.

Muối mật là hợp chất lưỡng cực, tác động như một chất điện hoạt sinh học chuyển chất béo trong thức ăn thành những mixen hỗn hợp của muối mật và triglycerid.

Lipase là những enzym của hành tá tràng được tiết ra từ tuyến tụy, có tác dụng thủy phân liên kết ester của acid béo và glycerol.

Lipase tách các acid béo từ phân tử glycerid với tốc độ khác nhau tùy thuộc vào vị trí của acid béo trong phân tử triglycerid. Enzym này cắt một cách đặc hiệu liên kết ester 1,3 (α, α' của triglycerid nên sự thủy phân liên kết ester ở vị trí 2 (β) cần phải có sự đồng phân hoá để chuyển liên kết ester từ vị trí 2 lên vị trí 1.



Hình 2.1. Sơ đồ của sự thủy phân triglycerid

Sự thủy phân triglycerid không hoàn toàn nên tạo thành một hỗn hợp các sản phẩm trung gian gồm có triglycerid, diglycerid, monoglycerid, glycerol và acid béo.

1.1.2. Thủy phân phospholipid

Phospholipid bị thủy phân bởi enzym phospholipase của dịch tụy. Có nhiều loại phospholipase, mỗi loại thủy phân một trong các liên kết ester của phân tử phospholipid:

– Phospholipase A1 cắt liên kết ester của chức alcol ở C1. Enzym này có nhiều trong màng của lách, não, gan và nhiều trong dịch tụy.

– Phospholipase A2 cắt liên kết ester của chức alcol ở C2; enzym này có trong nọc rắn độc, dịch tụy.

– Phosphodiesterase có trong tế bào ruột, có thể cắt liên kết ester giữa acid phosphoric và cholin, giải phóng cholin và acid glycerophosphatidic hay liên kết ester giữa acid phosphoric và glycerol, giải phóng diglycerid và phosphocholin.

– Phosphomonoesterase (phosphatase) tiếp tục thủy phân sản phẩm thủy phân của phosphodiesterase, như thủy phân phosphocholin giải phóng acid phosphoric và cholin.

1.1.3. Thủy phân sterid

Cholesterol ester (sterid) bị thủy phân bởi enzym cholesterol esterase của ruột tạo thành cholesterol và acid béo.

1.2. Sự hấp thu lipid

Hỗn hợp lipid bị thủy phân chưa hoàn toàn được hấp thu qua màng ruột ở dạng nhũ tương nhờ các acid mật.

– Glycerol và acid béo mạch ngắn (< 10C) theo máu đến gan, chủ yếu qua tĩnh mạch cửa. Các acid béo di chuyển trong máu dưới dạng kết hợp với albumin.

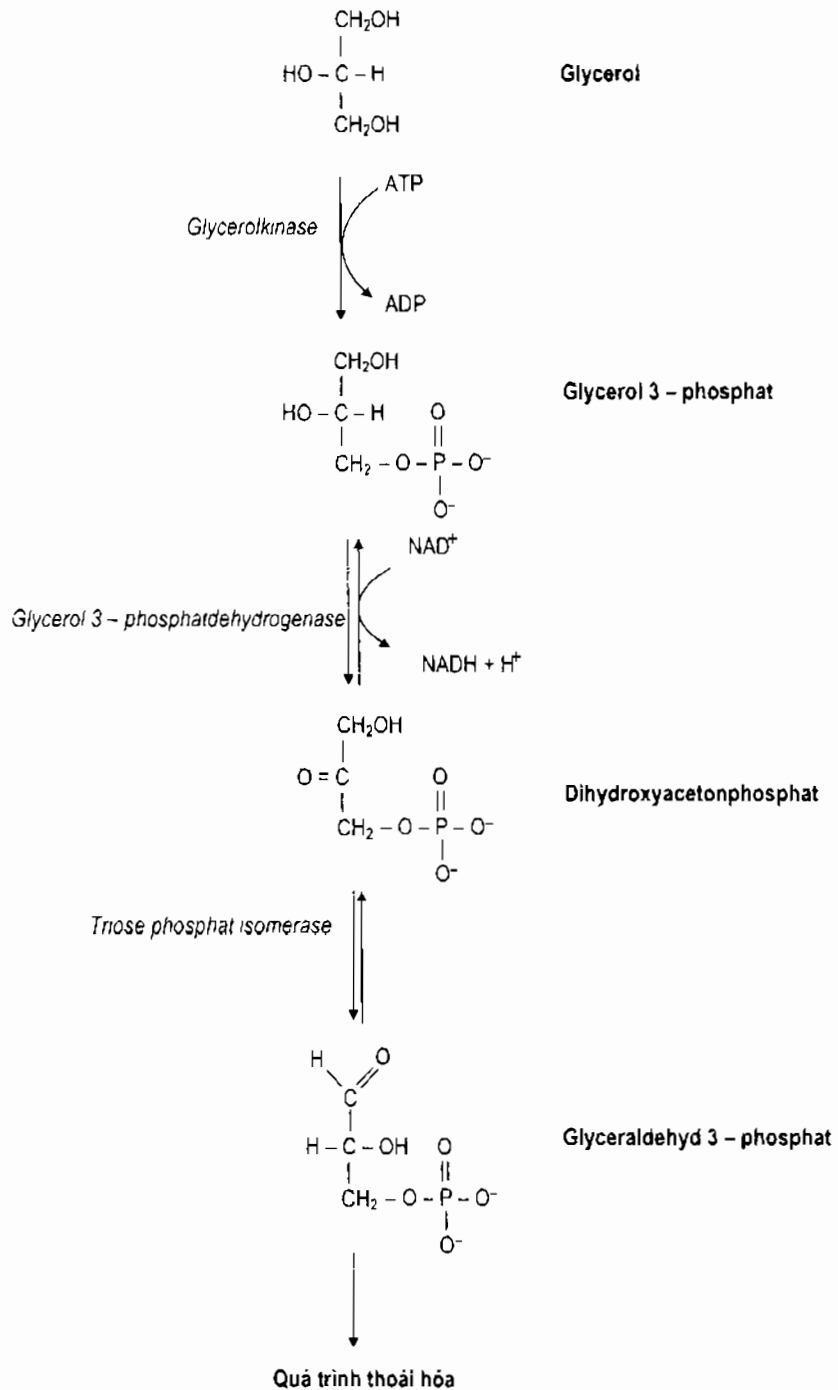
– Các acid béo mạch dài, mono, diglycerid được sử dụng để tổng hợp lại triglycerid ở màng ruột. Các triglycerid mới được tổng hợp này khuếch tán qua mạch bạch huyết rồi vào máu để vận chuyển đến gan, các tổ chức, cơ, mô mỡ dưới dạng những hạt lipoprotein gọi là chylomicron. Tại các tổ chức, phần lớn triglycerid của chylomicron được thủy phân bởi lipoproteinlipase thành glycerol và acid béo. Những sản phẩm này sẽ được chuyển hoá tiếp tục ở tế bào. Ở cơ, các acid béo bị oxy hoá để giải phóng năng lượng; còn ở mô mỡ, các acid béo được ester hoá trở lại thành triglycerid dự trữ. Khi khẩu phần ăn chứa nhiều acid béo hơn nhu cầu cần cho cơ thể, triglycerid tổng hợp ở gan được vận chuyển vào máu dưới dạng lipoprotein tới các tổ chức, đặc biệt là mô mỡ để dự trữ, và đến cơ để cung cấp năng lượng. Khi hormon báo hiệu cơ thể cần năng lượng, triglycerid trong mô mỡ được huy động, thủy phân thành glycerol và acid béo dưới tác động của enzym lipase nhạy cảm với hormon.

2. SỰ THOÁI HOÁ LIPID

2.1. Thoái hoá glycerol

Ở gan và một số tổ chức khác, glycerol được phosphoryl hoá thành glycerol 3 – phosphat dưới tác dụng của enzym glycerolkinase. Chất này sau đó được oxy hoá

thành dihydroxyacetonphosphat Dihydroxyacetonphosphat được chuyển thành glyceraldehyd 3-phosphat dưới tác dụng của enzym triose phosphat isomerase. Chất này tiếp tục tham gia con đường Embden Meyerhof hay tổng hợp glycogen. Mô mỡ không có enzym glycerolkinase.



Hình 2.2. Sơ đồ quá trình thoái hoá glycerol

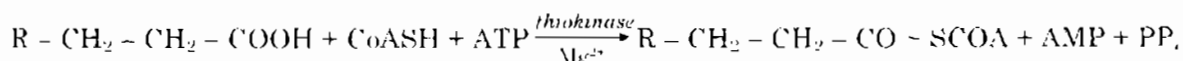
2.2. Thoái hoá acid béo

2.2.1. Sự oxy hoá acid béo bão hòa có số C chẵn

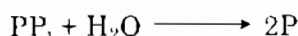
2.2.1.1. Hoạt hoá acid béo và vận chuyển vào ty thể

Trước khi tham gia vào quá trình β oxy hoá, acid béo được hoạt hoá thành acyl CoA: nhóm carboxyl của acid béo tác dụng với nhóm thiol của CoA để tạo thành một thioester.

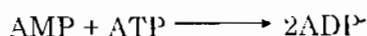
Phản ứng hoạt hoá xảy ra ở bên ngoài ty thể, với sự hiện diện của ATP, Mg^{2+} và được xúc tác bởi enzym acyl CoA synthase (thiokinase).



Pyrophosphat được hình thành trong quá trình phản ứng sẽ lập tức bị thủy phân dưới tác dụng của enzym pyrophosphatase tạo thành orthophosphat:



AMP được giải phóng trong phản ứng trên sẽ được phosphoryl hoá trở lại:

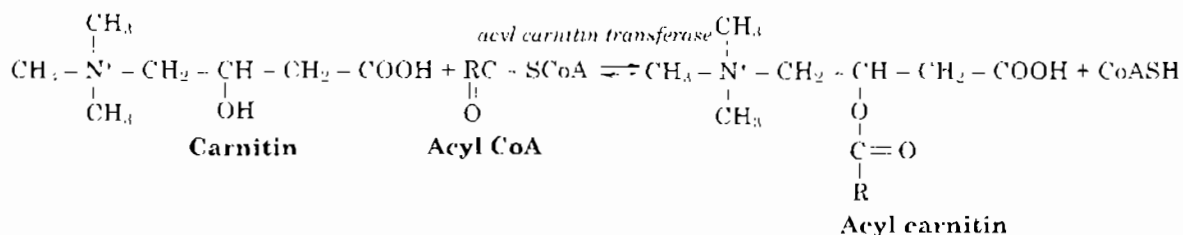


Vậy thực chất quá trình hoạt hoá một phân tử acid béo đã sử dụng 2ATP.

Có nhiều loại thiokinase khác nhau tương ứng với từng loại acid béo ngắn hoặc dài.

Quá trình β oxy hoá xảy ra ở trong ty thể (là nơi có nhiều enzym cần thiết cho sự β oxy hoá) mà các acyl CoA không vượt qua được màng ty thể nên phải được vận chuyển vào trong ty thể nhờ hệ thống carnitin có nhiều trong cơ và mô động vật.

Carnitin là một amin bậc 4, mang một chức alcol bậc 2, có thể ester hoá với acid béo dưới tác động của acylcarnitin transferase I theo phản ứng:



Gốc acyl được chuyển từ liên kết thioester với CoA sang liên kết oxy - ester với nhóm hydroxyl của carnitin.

Acylcarnitin có thể vượt qua màng ty thể dễ dàng; sau khi vào ty thể, nó giải phóng trở lại carnitin và acyl CoA (gốc acyl được chuyển từ carnitin đến CoA có sẵn trong ty thể, dưới tác động của enzym carnitin acyltransferase II). Acyl CoA lúc này mới bắt đầu quá trình β oxy hoá.

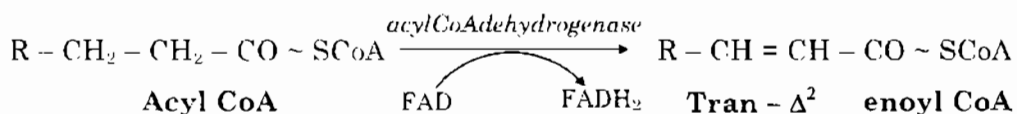
Những acid béo mạch ngắn (< 12C) có thể di chuyển qua ty thể mà không cần chất vận chuyển.

2.2.1.2. Quá trình β oxy hoá

Quá trình β oxy hoá xảy ra trong ty thể, gồm bốn phản ứng:

Phản ứng oxy hoá lần 1:

Được xúc tác bởi enzym acyl CoA dehydrogenase, có coenzym là FAD, hình thành một liên kết đôi giữa C α và C β , sản phẩm tạo thành là trans - Δ^2 enoyl CoA:



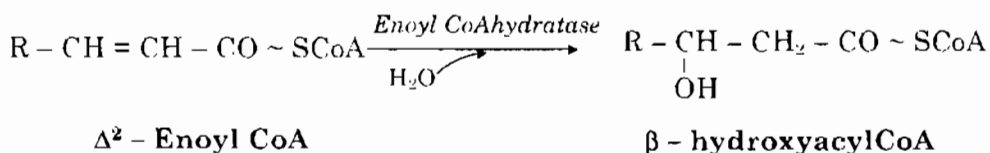
Acid béo chưa bão hòa tạo thành trong giai đoạn này có cấu trúc dạng trans, trong khi phần lớn acid béo thiên nhiên thuộc loại cis.

FAD kết hợp với 1 cặp H tách ra từ C α và C β của cơ chất tạo FADH₂.

FADH₂ tạo thành được oxy hoá trở lại bởi enzym trong chuỗi hô hấp tế bào.

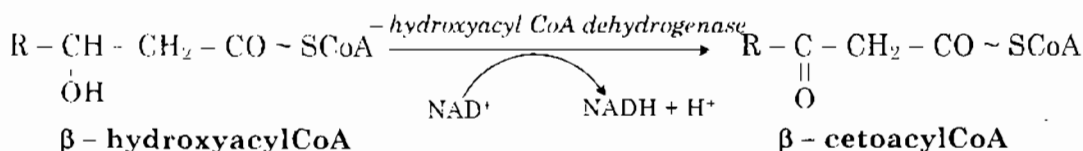
Phản ứng kết hợp nước

Sự kết hợp nước vào nối đôi của trans - Δ^2 - enoyl CoA được xúc tác bởi enzym enoyl CoA hydratase (gốc OH được gắn vào C β) tạo thành β -hydroxyacyl CoA:



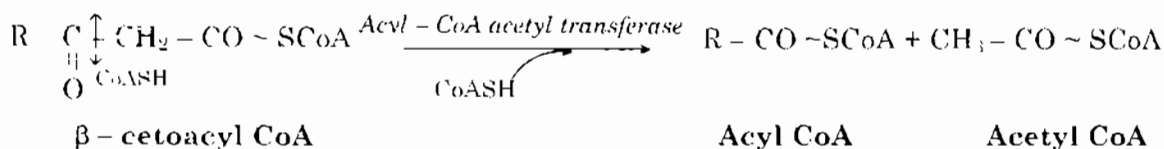
Phản ứng oxy hoá lần 2

Dưới sự xúc tác của enzym β -hydroxyacyl CoA dehydrogenase, có coenzym là NAD, chức alcol bậc 2 được oxy hoá thành chức ceton:



Phản ứng phân cắt dẫn xuất β -cetonic (sự thio giải)

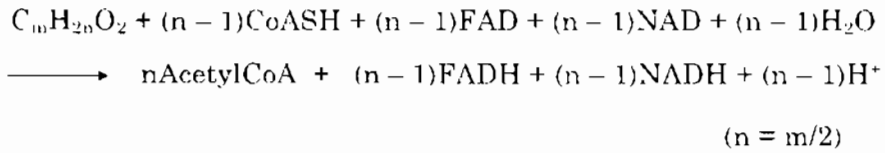
Nhóm thiol của CoA tác động tại C β của β -ceto acylCoA, phân cắt liên kết giữa C α và C β , tách một phân tử acetyl CoA ra khỏi β - cetoacyl CoA. Phản ứng này được xúc tác bởi enzym β -ceto thiolase (acyl CoA acetyl transferase) và có sự tham gia của một phân tử coenzym A tự do:



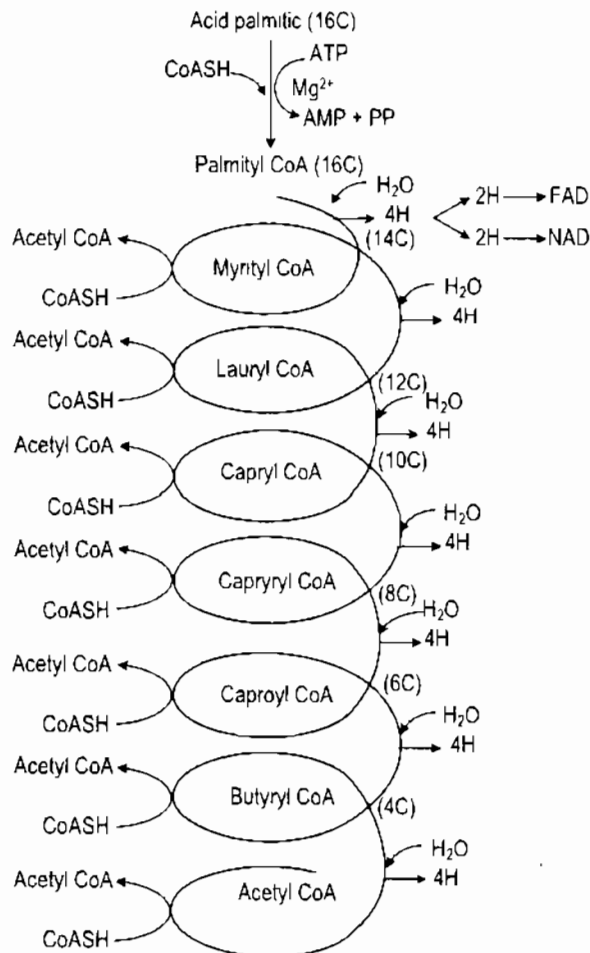
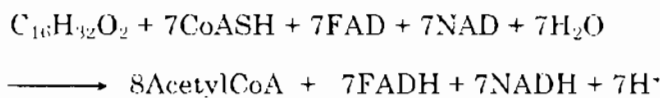
Như vậy, kết quả của một chu trình β oxy hoá là tách ra được một phân tử acetyl CoA và một phân tử acyl CoA ngắn đi 2 C so với acid béo ban đầu.

Acyl CoA ngắn đi 2 C lại tiếp tục bị oxy hoá qua các giai đoạn như trên cho đến khi toàn bộ phân tử acid béo biến thành acetyl CoA.

Phương trình tổng quát của sự β oxy hoá acid béo có dạng:



Ví dụ: nếu acid béo là acid palmitic có 16C, được hoạt hoá thành palmityl CoA, sau 7 vòng oxy hoá sẽ tạo thành 8 phân tử acetyl CoA theo phương trình phản ứng sau:



Hình 2.3. Sơ đồ của quá trình β - oxy hoá acid palmitic

2.2.1.3. Sự tổng kết năng lượng của quá trình thoái hoá acid béo

* Hai phản ứng β – oxy hoá phóng thích 4H, trong đó 2H được chuyên chở bởi FAD (FADH₂) và 2H được chuyên chở bởi NAD (NADH + H⁺).

Trong chuỗi hô hấp tế bào, sự oxy hoá tiếp một phân tử NADH + H⁺ giải phóng 3 ATP, 1 phân tử FADH₂ giải phóng 2ATP. Như vậy mỗi vòng β oxy hoá cung cấp 5 ATP và tách ra một phân tử acetyl CoA.

* Mỗi phân tử acetyl CoA tiếp tục bị oxy hoá trong chu trình Krebs và giải phóng 12ATP.

Như vậy, một phân tử acid béo có số C chẵn (2n), sau khi bị oxy hoá đến cùng sẽ cho:

n phân tử acetyl CoA hay 12n phân tử ATP

(n – 1) phân tử FADH₂ và NADH+ hay 5(n–1) ATP.

Như vậy, năng lượng tổng cộng thu được là [5(n – 1) + 12 n] ATP. Nếu trừ 2 ATP đã dùng trong quá trình hoạt hoá acid béo, thì lượng ATP thu được sẽ là (17n – 7) ATP.

Ví dụ: Sự oxy hoá một phân tử acid stearic có 18 C (n = 9)

sẽ cung cấp (17x 9) – 7 = 146 ATP.

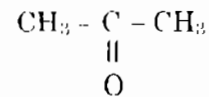
2.2.1.4. Các con đường thoái hoá tiếp tục của acetyl CoA

Oxy hoá ở chu trình Krebs

Sau quá trình β oxy hoá, acid béo biến thành các phân tử acetyl CoA. Acetyl CoA sẽ vào chu trình Krebs, tiếp tục bị oxy hoá hoàn toàn thành CO₂ và H₂O.

Sự tạo thành các thể ceton

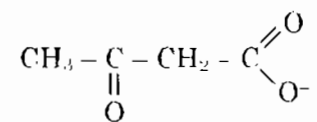
Acetyl CoA được tạo thành từ phản ứng β oxy hoá của acid béo cũng có thể biến đổi thành các thể ceton. Các thể ceton gồm có acetoacetat, β – hydroxybutyrat và aceton.



Aceton

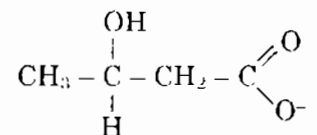
Quá trình tạo thành thể ceton qua các giai đoạn sau:

– Hai phân tử acetyl CoA ngưng tụ với nhau tạo thành aceto acetyl CoA, dưới tác động của enzym β – cetothiolase.



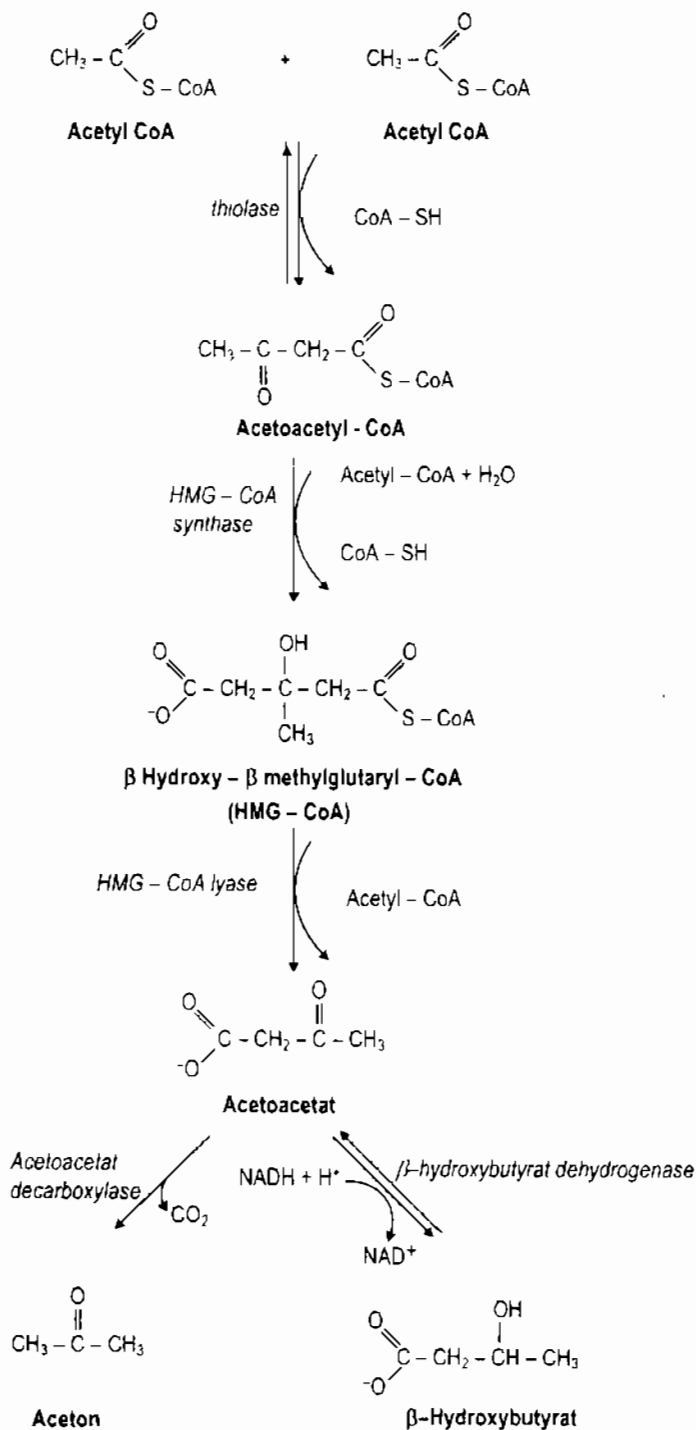
Acetoacetat

– Aceto acetyl CoA ngưng tụ với 1 phân tử acetyl CoA nữa tạo thành β –hydroxy– β –metylglutaryl CoA (HMG CoA) dưới tác động của enzym HMG CoA synthetase. Sau đó, chất này phân tích để cho trở lại acetyl CoA và acetoacetat dưới tác động của enzym HMG CoA lyase.



β – Hydroxybutyrat

– Acetoacetat bị khử thuận nghịch để tạo thành β-hydroxybutyrat dưới tác động của enzym β-hydroxybutyrat dehydrogenase. Acetoacetat bị khử nhóm carboxyl dưới tác động của enzym acetoacetat decarboxylase để tạo thành acetone.



Hình 2.4. Sơ đồ sự tạo thành thể ceton từ acetyl CoA

Acetoacetat, β -hydroxybutyrat được tạo thành ở gan, vào máu rồi chuyển đến các tổ chức. Tại đây, chúng được biến đổi thành acetyl CoA và bị oxy hoá trong chu trình acid citric để cung cấp năng lượng cho mô, đặc biệt là cơ xương, cơ tim và vỏ thượng thận. Não thường sử dụng năng lượng từ glucose, có thể thay bằng năng lượng từ các chất trên khi bị đói kéo dài, hay cơ thể thiếu glucose.

Bình thường, nồng độ aceton được tạo thành từ acetoacetat rất thấp. Khi đói glucid hay khi bị bệnh đái tháo đường không điều trị, nồng độ chất này trong máu tăng, do sự gia tăng nhịp độ oxy hoá các acid béo dự trữ tạo ra nhiều acetoacetat. Aceton được bài xuất qua khí thở ra và nước tiểu. Trường hợp nặng có thể dẫn đến nhiễm acid huyết và hôn mê. Do đó, sự tạo thành các thể ceton bệnh lý là hậu quả của sự mất cân đối giữa hai quá trình chuyển hoá glucid và lipid; hay nói cách khác, do tốc độ tạo thành các chất này trong gan vượt quá khả năng sử dụng chúng trong các mô ngoại vi.

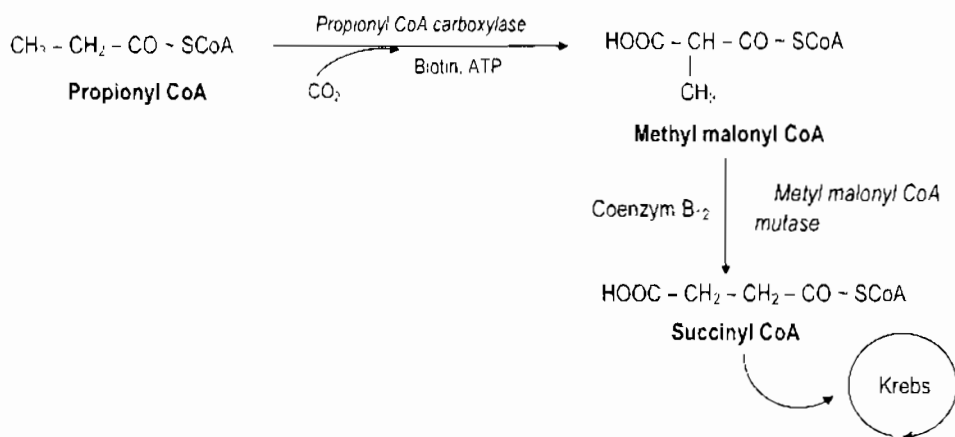
Các con đường chuyển hoá khác

Acetyl CoA cũng có thể được cơ thể sử dụng làm nguyên liệu để tổng hợp cholesterol hoặc tái tạo acid béo.

2.3. Sự oxy hoá acid béo bão hòa có số C lẻ

Quá trình oxy hoá cũng thực hiện giống như trên, nhưng sản phẩm cuối cùng của sự β -oxy hoá là propionyl CoA (thay vì acetyl CoA).

Propionyl CoA được tiếp tục thoái hoá bằng phản ứng carboxyl hoá chuyển thành methyl malonyl CoA, với sự xúc tác của enzym propionyl-CoA carboxylase, coenzym là biotin và ATP (chất cung cấp năng lượng); sau đó chuyển thành succinyl CoA nhờ sự xúc tác của methyl malonyl CoA mutase có coenzym là vitamin B12:



Hình 2.5. Sự thoái hoá tiếp tục của propionyl CoA

2.4. Sự oxy hoá acid béo chưa bão hòa

Các acid béo chưa bão hòa được oxy hoá gần giống như acid béo bão hòa nhưng cần bổ sung một số enzym.

Trong quá trình oxy hoá, sau khi phân cắt dần những mẫu 2C kể từ đầu có nhóm carboxyl, acid béo chưa bão hòa có liên kết đôi dạng cis sẽ tạo ra các acyl CoA chưa bão hòa (enoyl CoA) có liên kết đôi giữa C3 và C4 (Δ^3), chứ không phải là liên kết đôi giữa C2 và C3 (Δ^2) giống như trong phân tử các chất chuyển hoá trung gian của acid béo bão hòa. Do đó, trong quá trình oxy hoá, cần có thêm hai enzym phụ là enoyl – CoA isomerase và 2,4 – dienoyl – CoA reductase.

– Vì enzym enoyl – CoA hydratase chỉ tác động trên hợp chất dạng trans, nên cần có thêm enzym enoyl – CoA isomerase, để biến đổi liên kết đôi từ dạng cis sang dạng trans và chuyển từ vị trí Δ^3 sang Δ^2 .

Ví dụ: trong sự thoái hoá của acid oleic, oleoyl CoA trải qua ba vòng oxy hoá tách ra được 3 phân tử acetyl CoA và một phân tử cis – Δ^3 – dodecenoyl – CoA không thể chuyển hoá tiếp dưới tác động của enzym enoyl CoA hydratase.

Dưới tác động của enzym Δ^3 , Δ^2 – enoyl – CoA isomerase, cis – Δ^3 – enoyl CoA được đồng phân hoá thành trans – Δ^2 – enoyl CoA; chất này chịu tác dụng của enzym enoyl – CoA hydratase tạo thành β – hydroxy dodecenoyl – CoA (trans – Δ^2 dodecenoyl – CoA).

Sau đó, quá trình oxy hoá tiếp tục giống như các giai đoạn của sự oxy hoá acid béo bão hòa.

– Đối với các acid béo chưa bão hòa có nhiều liên kết đôi, như acid linoleic 18:2 ($\Delta^9, 12$), cần có thêm một enzym thứ hai để hoàn thành sự oxy hoá, đó là 2,4 – dienoyl CoA reductase.

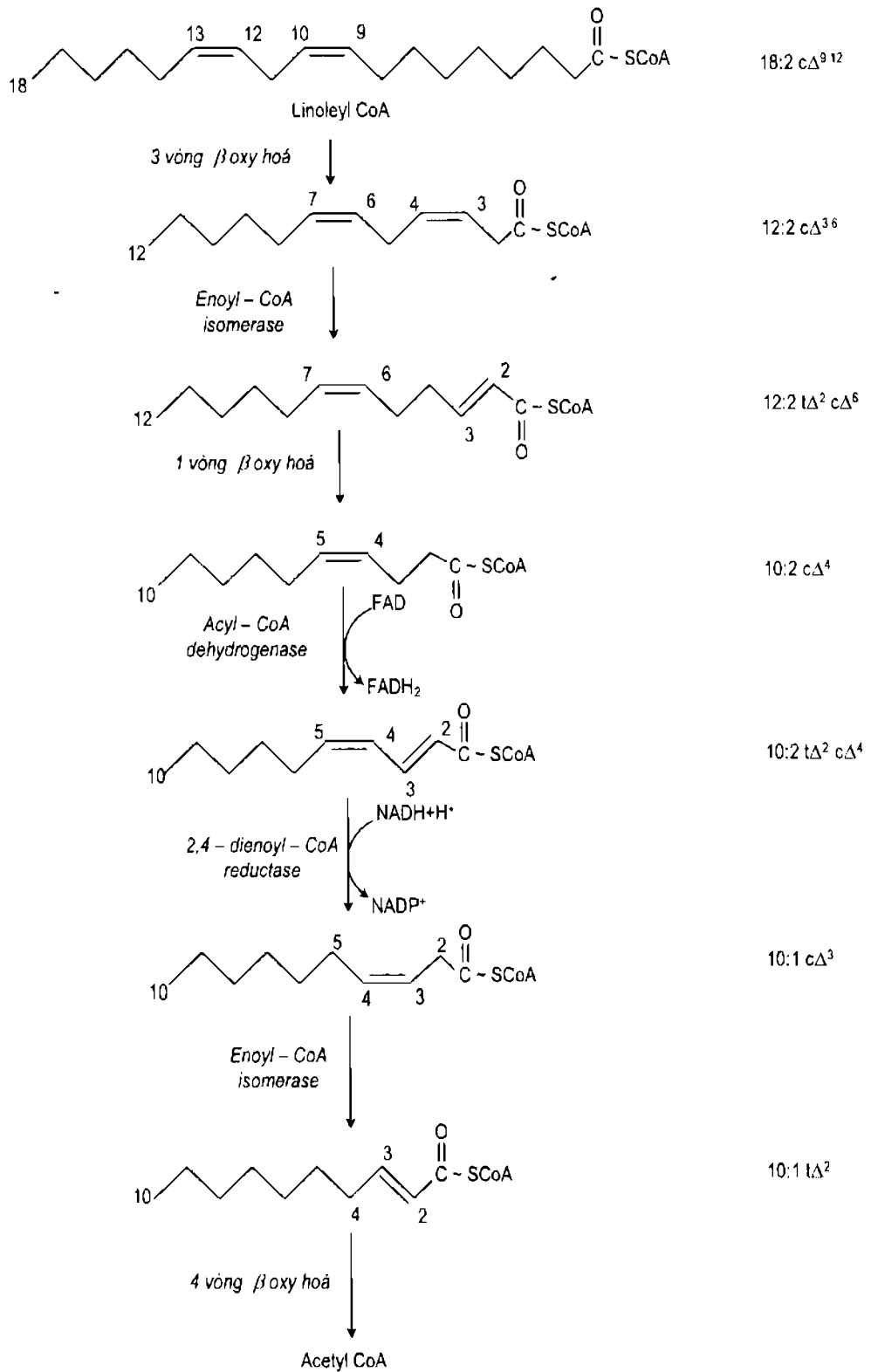
Ví dụ: Linoleoyl–CoA qua 3 vòng β oxy hoá tách ra được 3 phân tử acetyl CoA, phần acylCoA còn lại có 12C với hai liên kết đôi dạng cis là cis – Δ^3 và cis – Δ^6 .

Dưới tác dụng của enoyl – CoA isomerase, hợp chất này được biến đổi thành đồng phân trans – Δ^2 , cis – Δ^6 .

– Quá trình oxy hoá tiếp tục để tạo thành trans Δ^2 , cis Δ^4 – dienoyl CoA và enzym 2,4 dienoyl CoA reductase sẽ xúc tác phản ứng chuyển hợp chất này thành cis – Δ^3 – enoyl CoA.

Sau đó, cơ chất này được enzym enoyl CoA isomerase biến đổi thành trans – Δ^2 enoyl CoA và quá trình oxy hoá lại tiếp tục như bình thường.

– Số lượng ATP được tạo thành trong quá trình oxy hoá acid béo chưa bão hòa ít hơn so với quá trình oxy hoá acid béo bão hòa có cùng số C.



Hình 2.6. Sự oxy hoá acid béo chưa bão hòa linolenic

3. SỰ SINH TỔNG HỢP LIPID

3.1. Sinh tổng hợp acid béo

3.1.1. Sinh tổng hợp acid béo bão hòa

Quá trình tổng hợp acid béo bão hòa xảy ra ở nhiều tổ chức nhưng mạnh nhất trong gan, mô mỡ, ruột và tuyến vú. Sự tổng hợp và oxy hoá acid béo xảy ra theo những con đường khác nhau, được xúc tác bởi hệ thống enzym và ở các vị trí khác nhau trong tế bào.

Những công trình nghiên cứu của Lynen, Wakil, Popjack, Vagelos... cho thấy có ba quá trình sinh tổng hợp acid béo:

- Quá trình sinh tổng hợp acid béo ở bào tương.
- Quá trình sinh tổng hợp acid béo ở ty thể.
- Quá trình sinh tổng hợp acid béo ở microsom.

3.1.1.1 Sinh tổng hợp acid béo bão hòa ở bào tương

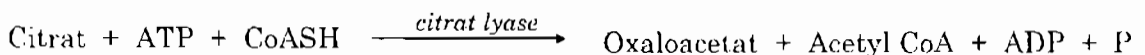
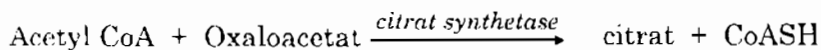
Đây là quá trình chủ yếu để tổng hợp các acid béo có mạch carbon từ 16 C – 18 C.

Các yếu tố tham gia quá trình sinh tổng hợp gồm có:

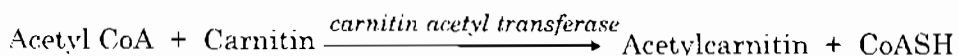
* Acetyl CoA

Acetyl CoA là nguyên liệu ban đầu để tổng hợp acid béo, được hình thành trong ty thể do quá trình thoái hoá glucid và acid béo. Acetyl CoA được vận chuyển qua màng ty thể ra bào tương theo hai cơ chế:

– Sự tạo thành citrat trong ty thể từ acetyl CoA và oxaloacetat: các phân tử citrat qua được màng ty thể nhờ hệ thống vận chuyển tricarboxylat. Ở bào tương, dưới tác dụng của citrat lyase, citrat cho trở lại oxaloacetat và acetyl CoA:

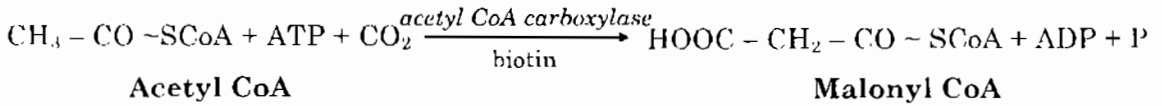


– Nhờ hệ thống carnitin ở màng ty thể: acyl carnitin được hình thành và sẽ qua màng ty thể ra bào tương. Ở bào tương, nhóm acetyl sẽ được chuyển từ acetyl carnitin đến CoA có sẵn trong bào tương để tái tạo acetyl CoA:



* *Malonyl CoA*

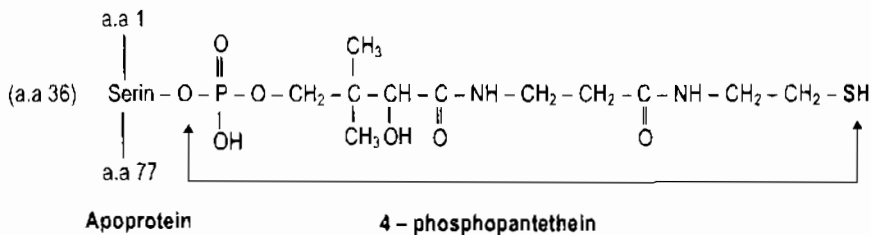
Malonyl CoA được tổng hợp trong bào tương từ acetyl CoA dưới tác dụng của acetyl CoA carboxylase. Phản ứng cần sự tham gia của ATP như chất cho năng lượng, biotin là coenzym của carboxylase, đóng vai trò chuyên chở CO₂.



* Hệ thống phức hợp enzym tổng hợp acid béo

Hệ thống này gồm có 6 enzym gắn với nhau quanh một protein vận chuyển gốc acyl (ACP: Acyl Carrier Protein). Trong quá trình β – oxy hoá acid béo, các chất chuyển hoá trung gian được hoạt hoá dưới dạng kết hợp với một phân tử vận chuyển gốc acyl là CoA, còn trong sự sinh tổng hợp acid béo, tác nhân vận chuyển gốc acyl là ACP.

ACP là một protein tạp có phần apoprotein là một chuỗi polypeptid gồm 77 acid amin và nhóm ngoại là 4–phosphopantethein, dẫn xuất của acid pantothenic. Nhóm ngoại gắn với apoprotein qua liên kết ester với serin (acid amin thứ 36 của apoprotein). Gốc acyl cần được kéo dài gắn vào ACP qua liên kết thioester với nhóm –SH của 4– phosphopantethein.



Hình 2.7. Cấu tạo của ACP

Gốc 4–phosphopantethein hoạt động như một “cánh tay di động” vận chuyển mạch acyl, cần kéo dài lần lượt đến 6 enzym bao quanh phân tử ACP:

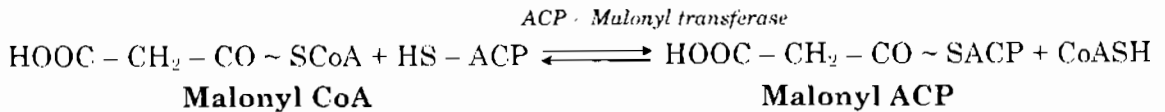
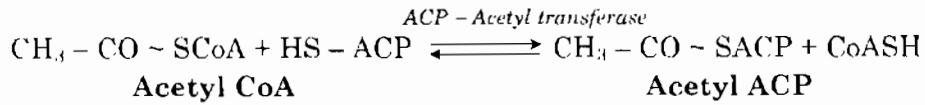
- 1: Acetyl CoA ACP transferase.
- 2: Malonyl CoA ACP transferase
- 3: β – ceto acyl ACP synthetase
- 4: β – ceto acyl ACP reductase (coenzym NADPHH⁺)
- 5: β – hydroxy acyl ACP dehydratase
- 6: Enoyl– ACP reductase (coenzym NADPHH⁺)

Sáu enzym này lần lượt xúc tác 6 phản ứng của quá trình kéo dài mạch carbon thêm 2C.

Quá trình sinh tổng hợp

* Sự tạo thành acetyl ACP và malonyl ACP

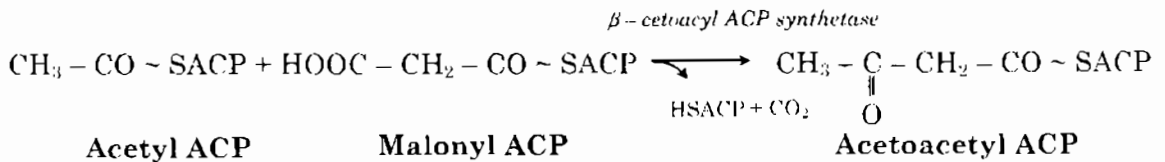
Acetyl CoA và malonyl CoA phản ứng với nhóm –SH của ACP, dưới tác dụng của enzyme ACP– acetyl transferase và ACP– malonyl transferase tạo thành acetyl ACP và malonyl ACP:



* Phản ứng ngưng tụ

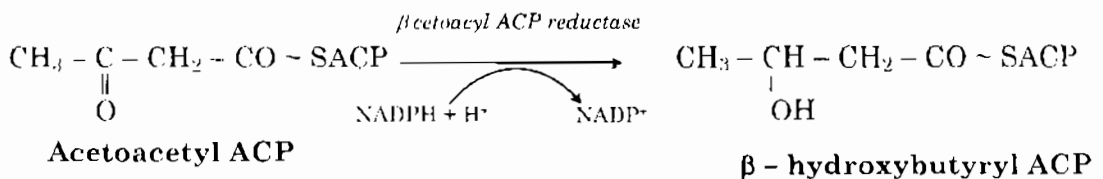
Acetyl ACP và malonyl ACP ngưng tụ với nhau để tạo thành acetoacetyl ACP.

Phản ứng ngưng tụ được xúc tác bởi enzyme β –cetoacyl ACP synthetase, giải phóng CO_2 .



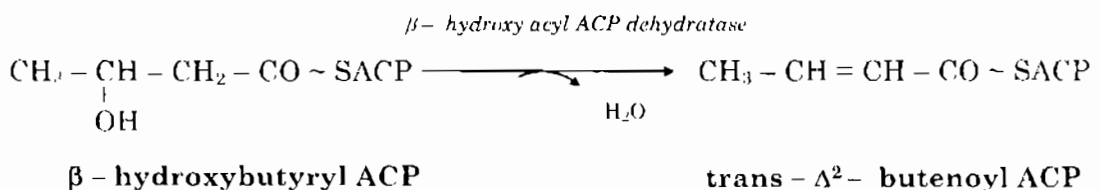
* Phản ứng khử thứ nhất

Acetoacetyl ACP dưới tác dụng của enzyme β –ceto acyl ACP reductase (có coenzym là $\text{NADPH} + \text{H}^+$), bị khử thành β –hydroxybutyryl ACP.



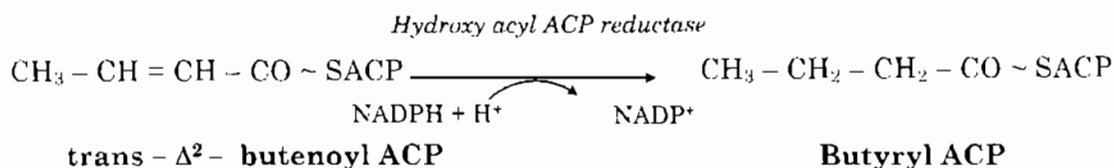
* Phản ứng khử nước

β –hydroxybutyryl ACP tách ra một phân tử nước dưới tác dụng của enzyme β –hydroxy acyl ACP dehydratase (crotonase) tạo thành trans – Δ^2 – butenoyl– ACP (crotonyl ACP)



* Phản ứng khử thứ hai

Là phản ứng hydrogen hoá liên kết đôi của trans - Δ^2 - butenoyl - ACP tạo thành butyryl ACP, với enzym xúc tác là hydroxy acyl ACP reductase (enoyl ACP reductase), coenzym là NADPH, H'.



Như vậy, sau một chu trình tổng hợp gồm 6 phản ứng như trên, đã tạo thành butyryl ACP có mạch carbon kéo dài thêm 2C. Butyryl ACP tạo thành lại tiếp tục phản ứng với một phân tử malonyl ACP mới và sau một chu trình tổng hợp giống như trên, sẽ tạo thành một acid béo dài hơn 2C (6C). Quá trình cứ tiếp tục cho đến khi tạo thành palmitoyl - ACP có 16C.

Giai đoạn cuối của sự tổng hợp là sự giải phóng ACP ra khỏi Acyl ACP song song với sự tạo thành acyl CoA:



Các acid béo bão hòa có số carbon lẻ cũng được tổng hợp dưới tác dụng của phức hợp enzym tổng hợp acid béo. Quá trình tổng hợp được khởi đầu bằng một phân tử propionyl - ACP (thay vì acetyl - ACP) ngưng tụ với malonyl ACP.

3.1.1.2. Sự sinh tổng hợp acid béo bão hòa ở hệ thống trong ty thể

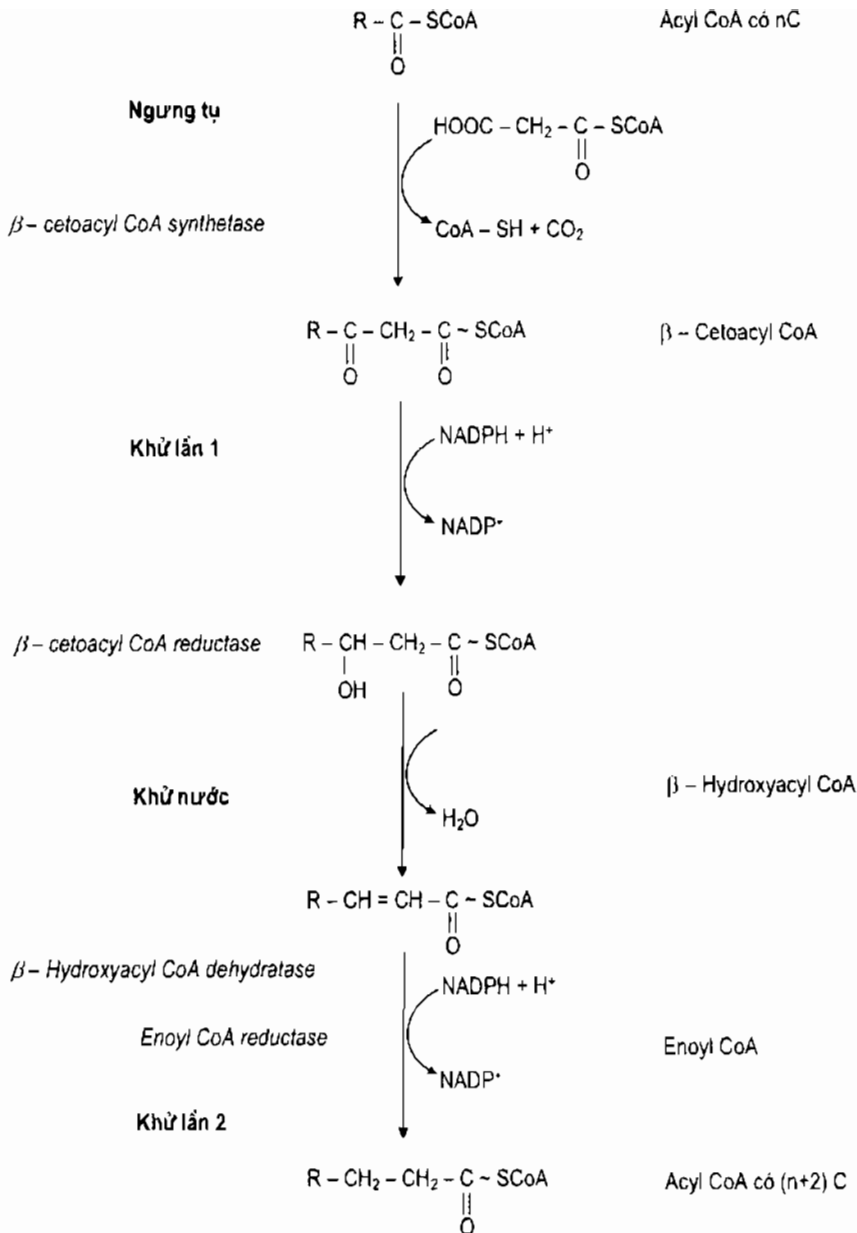
Hệ thống này ít quan trọng hơn chủ yếu chỉ để kéo dài mạch C từ những acid có mạch C ngắn. Ta có sự thành lập các acid béo có từ 18C trở lên từ những acid béo có 12C, 14C, 16C đã được tổng hợp ở hệ thống ngoài ty thể.

Cơ chế kéo dài mạch carbon được thực hiện tương tự nhưng ngược lại với quá trình β - oxy hoá, chất vận chuyển nhóm acyl là CoA chứ không phải là ACP, các enzym xúc tác giống như trong quá trình β oxy hoá trừ phản ứng khử thứ hai, enzym xúc tác là enoyl reductase có coenzym là NADPH (chứ không phải là NADH).

3.1.1.3. Sự sinh tổng hợp acid béo bão hòa ở microsom (vi thể)

Hệ thống này chỉ có nhiệm vụ kéo dài những acid béo có từ 10 carbon trở lên đã được tổng hợp sẵn ở bào tương.

Nguyên liệu để tổng hợp là malonyl CoA, NADPH + H'. Chất vận chuyển nhóm acyl là CoA thay vì ACP. Quá trình này chủ yếu dùng để tổng hợp các acid béo có 22C và 24C của sphingolipid.



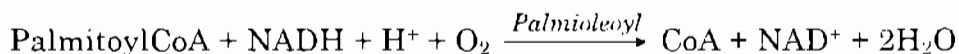
Hình 2.8. Sự sinh tổng hợp acid béo bão hòa ở hệ thống trong ty thể

3.1.2. Sinh tổng hợp acid béo chưa bão hòa

3.1.2.1. Acid béo chưa bão hòa có một liên kết đôi (monoethylenic)

Có thể được tạo thành từ sự khử hydrogen của các acid béo bão hòa tương ứng. Trong mô động vật, acid palmitic và acid stearic thường là tiền chất của hai acid béo không bão hòa có một liên kết đôi phổ biến là acid palmitoleic, 16:1c (Δ^9) và acid oleic, 18:1c (Δ^9). Liên kết đôi Δ^9 của các acid béo không bão hòa được tạo thành do một hệ monooxygenase đặc hiệu xúc tác.

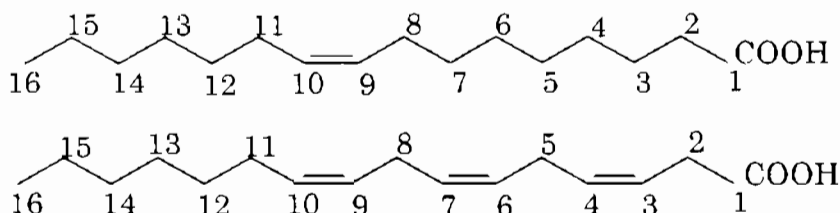
Ví dụ: phản ứng của quá trình hình thành palmitoleoyl CoA như sau:



3.1.2.2. Acid béo chưa bão hòa có nhiều nối đôi (polyethylenic).

Sự tổng hợp này phức tạp hơn, phải tuân theo một số quy luật:

- Liên kết đôi đầu tiên luôn luôn được tạo ở vị trí Δ^9 (giữa C9 và C10)
- Liên kết đôi kế tiếp được tạo thành trong khoảng giữa nhóm - COOH và nối đôi thứ nhất, không bao giờ xảy ra trong khoảng giữa nhóm - CH₂, tận cùng và nối đôi.
- Các liên kết đôi được tạo thành cách nhau 3 C.



Vì vậy, động vật có vú không thể thực hiện phản ứng tổng hợp các acid béo có hai hay nhiều liên kết đôi trong khoảng từ C9 đến C6 như acid linoleic (18:2c $\Delta^{9,12}$) và acid linolenic (18:3c $\Delta^{9,12,15}$). Các acid này được gọi là acid béo thiết yếu (hay vitamin F) phải được cung cấp từ thức ăn. Sau khi được tiêu hoá và hấp thu, các acid này sẽ được khử hydro tiếp tục để tạo thêm liên kết đôi hay kéo dài mạch C.

Ví dụ: acid arachidonic (20:4c $\Delta^{5,8,11,14}$) được tổng hợp từ acid linoleic, là tiền chất của các hợp chất thuộc nhóm eicosanoid, đóng nhiều vai trò quan trọng trong sự điều hòa chuyển hoá.

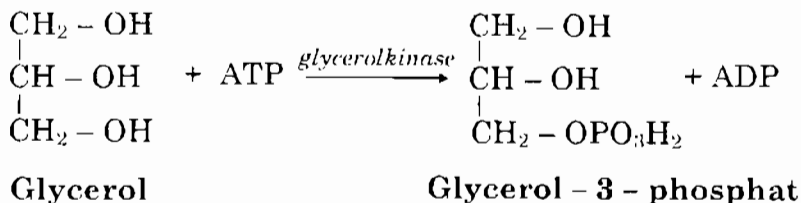
3.2. Sinh tổng hợp triglycerid (triacyl glycerol)

Triglycerid được tổng hợp ở nhiều tổ chức hoặc tế bào của gan, thận, mô mỡ, ruột...

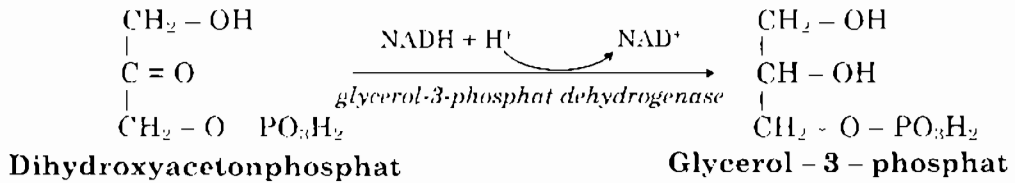
* Nguyên liệu ban đầu là glycerol và acid béo dưới dạng hoạt hoá là glycerol - 3 - phosphat và acyl CoA.

Glycerol 3 - phosphat được hình thành từ hai con đường:

- Ở gan, thận, niêm mạc ruột, glycerol được hoạt hoá thành glycerol - 3 - phosphat bằng sự phosphoryl hoá với chất xúc tác là enzym glycerolkinase:



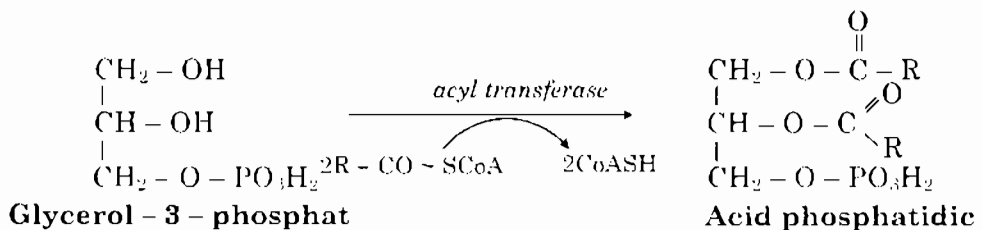
- Tế bào mỡ không có enzym nói trên, do đó glycerol - 3 - phosphat được tạo thành từ sự khử dihydroxyaceton phosphat, sản phẩm trung gian của sự thoái hoá glucid, với sự xúc tác của enzym glycerophosphatdehydrogenase, coenzym là NADH + H⁺.



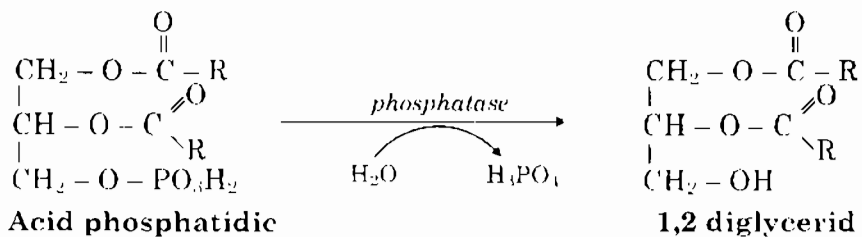
Acid béo được hoạt hoá bởi enzym thiokinase, với sự có mặt của ATP và CoA tạo thành acyl CoA (giống giai đoạn hoạt hoá acid béo của quá trình oxy hoá acid béo).

❖ Quá trình sinh tổng hợp triglycerid xảy ra qua các giai đoạn sau:

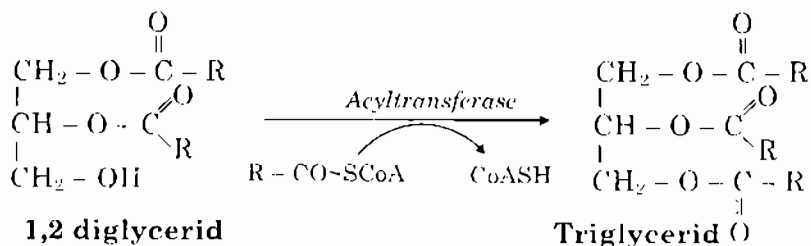
- Hai phân tử acyl CoA kết hợp với glycerol - 3 - phosphat tạo thành acid phosphatidic (1,2 diglycerid phosphat) với sự xúc tác của enzym acyl transferase:



- Acid phosphatidic chuyển thành 1,2 diglycerid nhờ sự xúc tác của enzym phosphatase:



- Diglycerid tiếp tục phản ứng với một acyl CoA thứ ba, dưới tác dụng của enzym diglycerid - acyl transferase để tạo thành triglycerid:



Trong niêm mạc ruột của các động vật bậc cao, monoglycerid được tạo thành do sự tiêu hoá ở ruột có thể được acyl hoá trực tiếp dưới tác dụng của enzym monoglycerid palmitoyltransferase và quá trình này không cần vai trò trung gian của acid phosphatidic để tạo nên diglycerid.

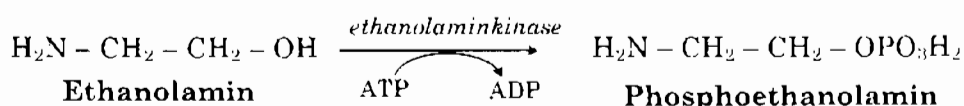
3.3. Sinh tổng hợp glycerophospholipid (phosphatid)

Màng sinh vật cấu tạo bởi 2 thành phần chủ yếu là protein và lipid. Trong số các lipid màng, glycerophospholipid và cholesterol chiếm tỷ lệ cao nhất.

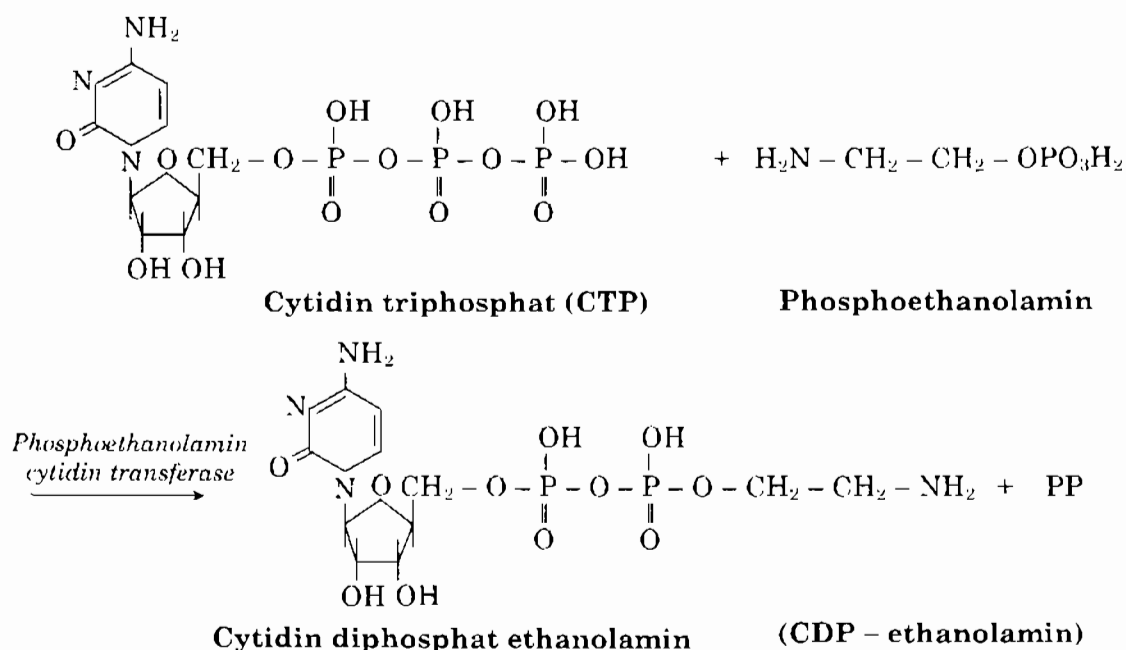
Có nhiều con đường tổng hợp glycerophospholipid, phổ biến nhất là từ acid phosphatidic.

3.3.1. Phosphatidyl ethanolamin (cephalin)

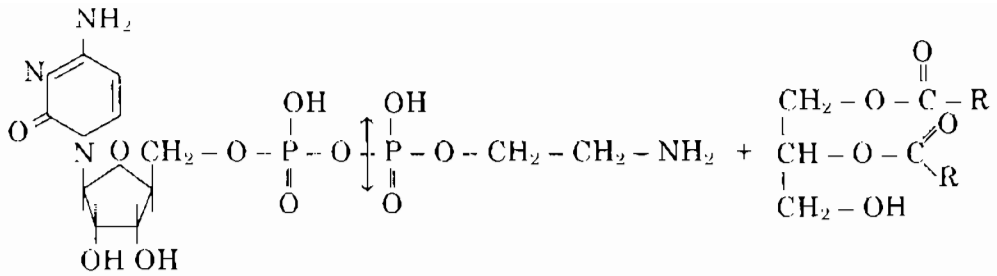
– Phosphoryl hoá gốc ethanolamin nhờ ATP và enzym ethanolaminkinase:



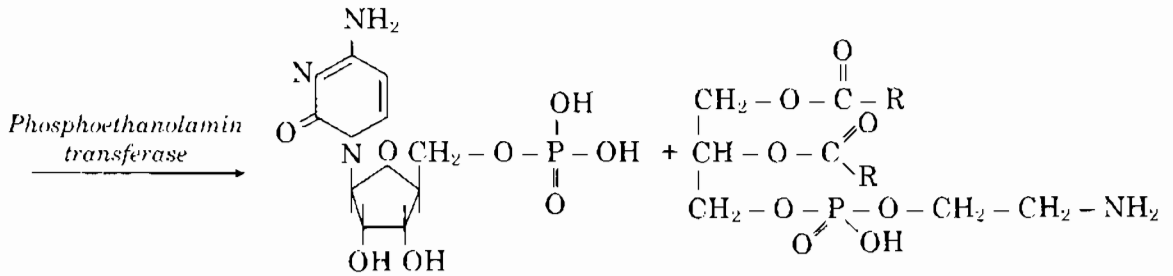
– Phosphoethanolamin phản ứng với cytidin triphosphat (CTP) để tạo thành cytidin diphosphat ethanolamin (CDP – ethanolamin).



– CDP – ethanolamin kết hợp với diglycerid (diacylglycerol) để tạo thành phosphatidylethanolamin dưới sự xúc tác của enzym phosphoethanolamin transferase (phần cytidin monophosphat của cytidin diphosphat ethanolamin được tách ra và phần phosphoethanolamin sẽ được chuyển đến diglycerid):



Cytidin diphosphat ethanolamin (CDP - ethanolamin) 1,2 diglycerid



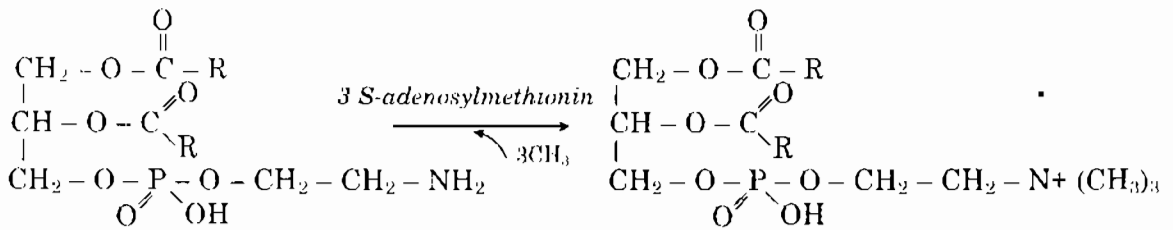
Cytidin monophosphat (CMP) Phosphatidyl ethanolamin (cephalin)

3.3.2. Phosphatidyl cholin (lecithin)

Ở mô động vật, phosphatidyl cholin (lecithin) có thể được tổng hợp theo hai hướng khác nhau:

3.3.2.1. Từ Phosphatidyl ethanolamin

Metyl hoá trực tiếp nhóm amin của phosphatidyl ethanolamin bằng nhóm methyl của S - adenosylmethionin.



Phosphatidyl ethanolamin (cephalin) Phosphatidyl Cholin (Lecithin)

3.3.2.2. Từ Cholin

Cholin được cung cấp từ thức ăn hay giải phóng từ quá trình thủy phân phosphatidyl cholin.

Quá trình này được thực hiện bằng một loạt những phản ứng tương tự như quá trình tạo thành phosphatidyl ethanolamin.

3.3.3. Phosphatidyl serin

Trong mô động vật, phosphatidyl serin được tổng hợp từ phosphatidyl ethanolamin bằng cách trao đổi giữa gốc ethanolamin với gốc L - serin.

3.4. Sinh tổng hợp sphingolipid

Sphingolipid có thành phần alcol là sphingosin. Sphingosin được tổng hợp từ palmitoyl CoA và serin. Sau khi được tạo thành, nhóm amin của sphingosin được acyl hoá bằng một acyl CoA mạch dài dưới tác động của enzym sphingosin acyl transferase để tạo thành N – acetyl sphingosin hay ceramid là tiền chất của các sphingolipid.

– Sphingomyelin: được tạo thành do phản ứng giữa ceramid với phosphatidyl cholin (hay CDP – cholin).

– Cerebrosid: được tạo thành do sự kết hợp trực tiếp của ceramid với glucose hay galactose.

– Gangliosid: được tổng hợp từ cerebrosid qua những phản ứng gắn thêm một số gốc galactose, galactosamin, và acid N – acetyl neuraminic dưới dạng hoạt hoá.

4. SỰ CHUYỂN HOÁ CHOLESTEROL

Trong cơ thể, cholesterol tham gia vào thành phần cấu tạo của màng tế bào và quá trình tổng hợp nhiều hormon steroid và acid mật. Cholesterol do hai nguồn gốc: đưa vào từ thức ăn (ngoại sinh) hoặc tổng hợp bởi các tế bào, chủ yếu là tế bào gan (nội sinh).

4.1. Sự tiêu hoá và hấp thu cholesterol

Lượng cholesterol đưa vào cơ thể từ thức ăn là khoảng 300–500mg/ngày. Thức ăn giàu cholesterol là thịt, gan, não, lòng đỏ trứng. Cholesterol có nguồn gốc nội sinh là khoảng 1g/ngày.

Cholesterol được hấp thu ở ruột cùng với các lipid khác ở dạng những phân tử chylomicron. Cholesterol được hấp thu vận chuyển trong hệ thống mạch bạch huyết và được ester hoá với các acid béo chuỗi dài. Cholesterol vận chuyển trong máu đến các tổ chức dưới dạng phức hợp lipoprotein. Ở người, cholesterol toàn phần (cholesterol tự do và cholesterol ester) trong máu vào khoảng 200mg/100ml, trong đó chủ yếu là cholesterol ester.

4.2. Sự sinh tổng hợp cholesterol

Cholesterol được tổng hợp chủ yếu ở gan và ruột. Ngoài ra, cholesterol cũng được tổng hợp ở vỏ thượng thận, da, hệ thần kinh, tinh hoàn, buồng trứng.....

Cũng giống như acid béo, cholesterol được tổng hợp từ các đơn vị acetyl CoA qua một loạt các phản ứng kết hợp và hoá vòng.

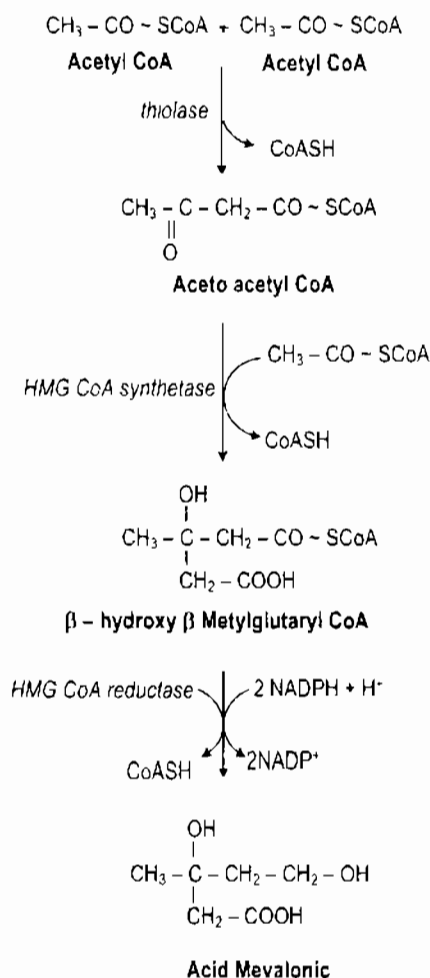
Quá trình sinh tổng hợp cholesterol gồm ba giai đoạn:

4.2.1. Tổng hợp acid mevalonic từ acetyl CoA

- Hai phân tử acetyl CoA ngưng tụ với nhau tạo thành aceto acetyl CoA.

- Acetoacetyl CoA ngưng tụ với một phân tử acetyl CoA nữa để tạo thành β - hydroxy - β - methylglutaryl CoA (HMG CoA) với sự xúc tác của enzym HMG CoA synthetase.

- HMG CoA bị khử oxy và loại CoA để tạo thành acid mevalonic với sự xúc tác của enzym HMG - CoA reductase, có coenzym là NADPH, H⁺.



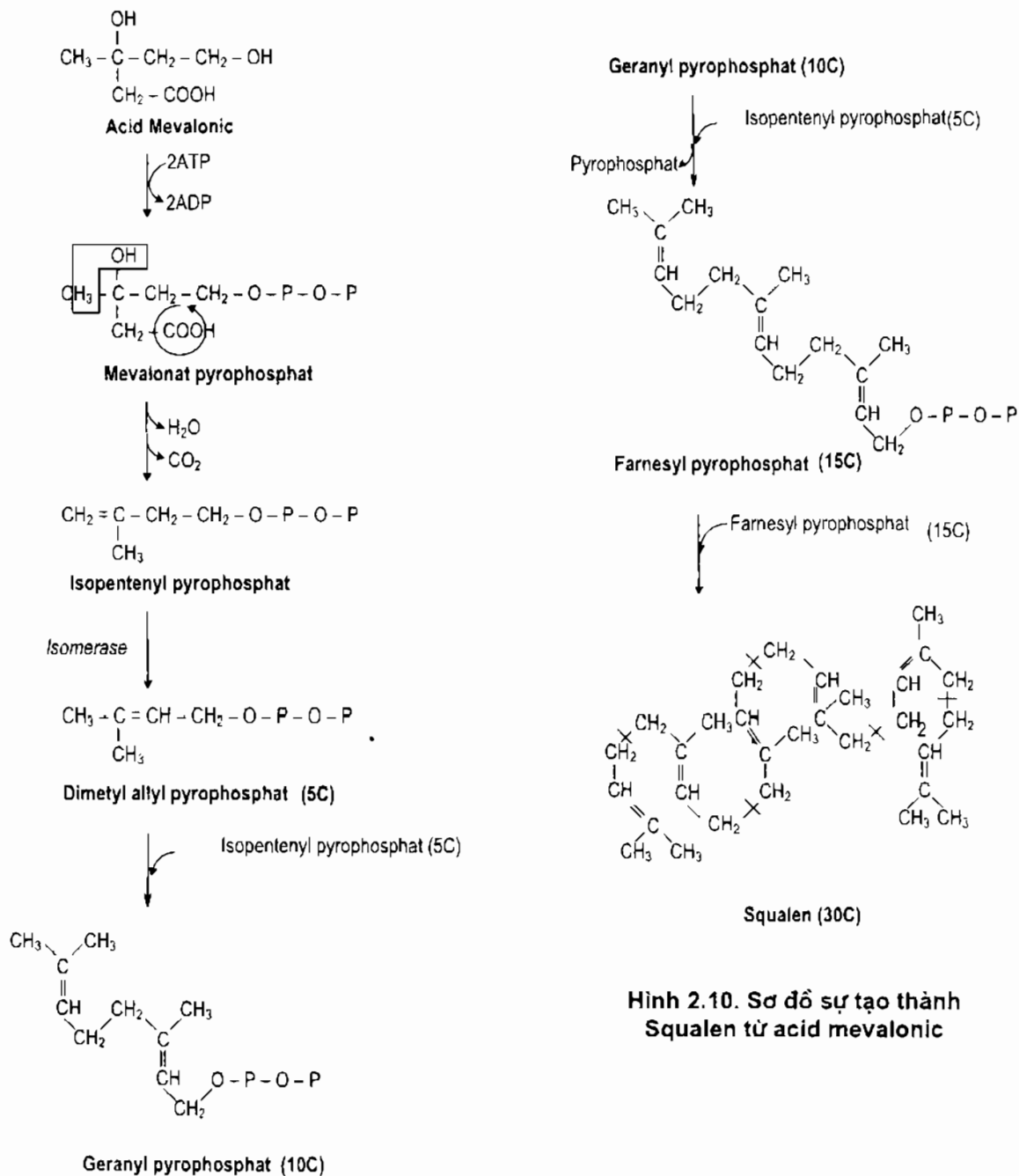
Hình 2.9. Sơ đồ sự tạo thành acid mevalonic từ acetyl CoA

4.2.2. Tạo squalen

Acid mevalonic được hoạt hoá bởi hai phân tử ATP, để tạo thành mevalonat pyrophosphat. Chất này bị khử nước và khử carboxyl thành isopentenyl pyrophosphat hay chất đồng phân là 3,3-dimetyl allyl pyrophosphat (có 5C). Hai chất đồng phân này kết hợp với nhau cho ra geranylpyrophosphat (có 10C).

Sau đó, một phân tử isopentenyl pyrophosphat nữa sẽ tham gia phản ứng với geranyl pyrophosphat, loại một phân tử pyrophosphat, để tạo thành farnesyl pyrophosphat (có 15C).

Hai phân tử farnesyl pyrophosphat sẽ ngưng tụ với nhau, dưới tác dụng của enzym squalen synthetase để tạo thành squalen (có 30C) và giải phóng pyrophosphat.

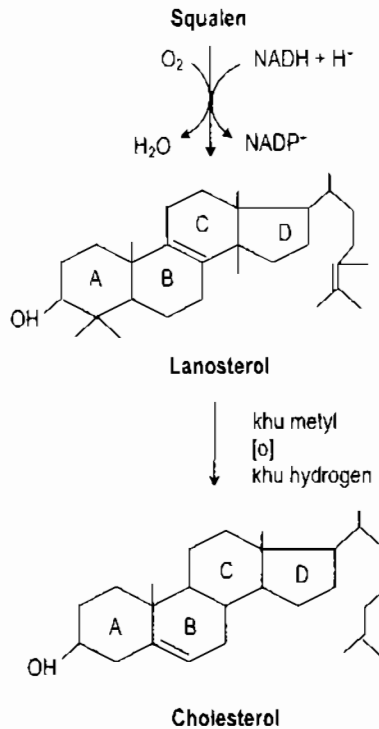


Hình 2.10. Sơ đồ sự tạo thành Squalen từ acid mevalonic

4.2.3. Biến đổi squalen thành cholesterol

– Squalen kết hợp với oxy phân tử dưới tác dụng của squalen monooxygenase tạo thành Squalen 2,3 epoxid, sau đó đóng vòng tạo thành lanosterol.

– Lanosterol sau một loạt các phản ứng khử methyl, oxy hoá, khử hydrogen sẽ tạo thành cholesterol.

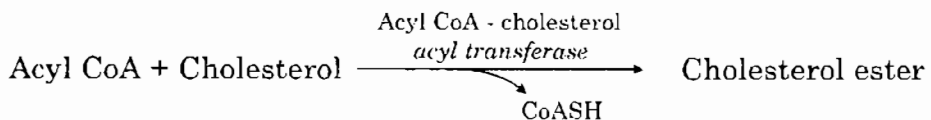


Hình 2.11. Sự tạo thành cholesterol từ Squalen

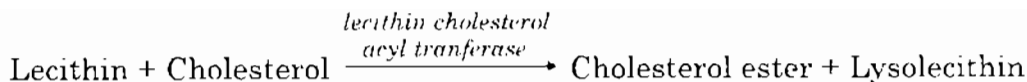
4.3. Tổng hợp cholesterol ester

Cholesterol ester có thể được tổng hợp bởi hai con đường khác nhau:

4.3.1. Acid béo được hoạt hoá bởi CoA thành acyl CoA với sự tham gia của ATP. Acyl CoA tác dụng với cholesterol với sự xúc tác của enzym acyl CoA cholesterol acyl transferase tạo thành cholesterol ester. Con đường này xảy ra ở các tổ chức gan, ruột, thượng thận..



4.3.2. Dưới sự xúc tác của enzym lecithin cholesterol acyl transferase, gốc acyl của acid béo gắn ở vị trí C2 trong phân tử lecithin được chuyển trực tiếp đến cholesterol để tạo thành cholesterol ester. Con đường này xảy ra ở huyết tương.



Phản ứng ester hoá cholesterol nhằm mục đích đưa cholesterol ra khỏi lipoprotein, để ngăn ngừa cholesterol khuếch tán tới các tổ chức, vì cholesterol giải phóng ra khỏi gan chủ yếu là cholesterol tự do kết hợp với lipoprotein huyết thanh.

4.4. Điều hòa sinh tổng hợp cholesterol

Sự tổng hợp cholesterol được điều hòa bởi cholesterol, được đưa vào cơ thể từ thức ăn, một số hormon và acid mật.

- Cholesterol từ thức ăn: không ức chế sự tổng hợp cholesterol ở ruột, nhưng ức chế sự tổng hợp cholesterol ở gan, do giảm tổng hợp HMG – CoA reductase, enzym đầu tiên của quá trình tổng hợp cholesterol.

- Nhịn đói: làm giảm tổng hợp cholesterol ở gan do giảm lượng acetyl CoA, ATP và NADPH, còn khi ăn một chế độ ăn có nhiều mỡ thì quá trình tổng hợp cholesterol sẽ tăng.

- Acid mật: có tác dụng ức chế trực tiếp sự tổng hợp cholesterol ở niêm mạc ruột.

- Estrogen và các hormon sinh dục nữ: ức chế quá trình tổng hợp cholesterol do ức chế HMG CoA synthetase, làm giảm hàm lượng của HMG – CoA trong tế bào.

- Ngoài ra, nồng độ cao của cholesterol trong tế bào cũng hoạt hoá enzym acyl CoA – cholesterol acyl transferase tăng cường quá trình tạo cholesterol ester là nguồn dự trữ cholesterol của cơ thể.

4.5. Sự thoái hoá cholesterol

Sự thoái hoá cholesterol dẫn đến sự tạo thành acid mật. Quá trình này xảy ra ở gan và ruột.

Các acid mật được tạo thành do sự cắt ngắn dây nhánh và các phản ứng hydroxyl hoá ở nhân. Khác với những sản phẩm khác, cholesterol không được oxy hoá thành CO₂ và H₂O, nên quá trình này giúp cho cơ thể không bị ứ đọng cholesterol ở các tổ chức, gây nhiều bệnh nguy hiểm như xơ vữa động mạch.

Các acid mật là dẫn xuất của acid cholanic, cấu tạo khác với cholesterol ở các điểm sau:

- Có 24C (do mạch nhánh bị cắt đi 3C), gốc – COOH gắn ở C24.
- Không còn liên kết đôi ở vòng B.
- Có thêm một số gốc hydroxyl.

Mật người có chứa 4 acid mật là acid cholic, acid chenodeoxycholic (được tạo thành ở gan, gọi là acid nguyên phát) acid deoxycholic và lithocholic (được tạo thành ở ruột, gọi là acid thứ phát). Các acid này chỉ khác nhau ở số lượng nhóm OH gắn vào nhân sterol.

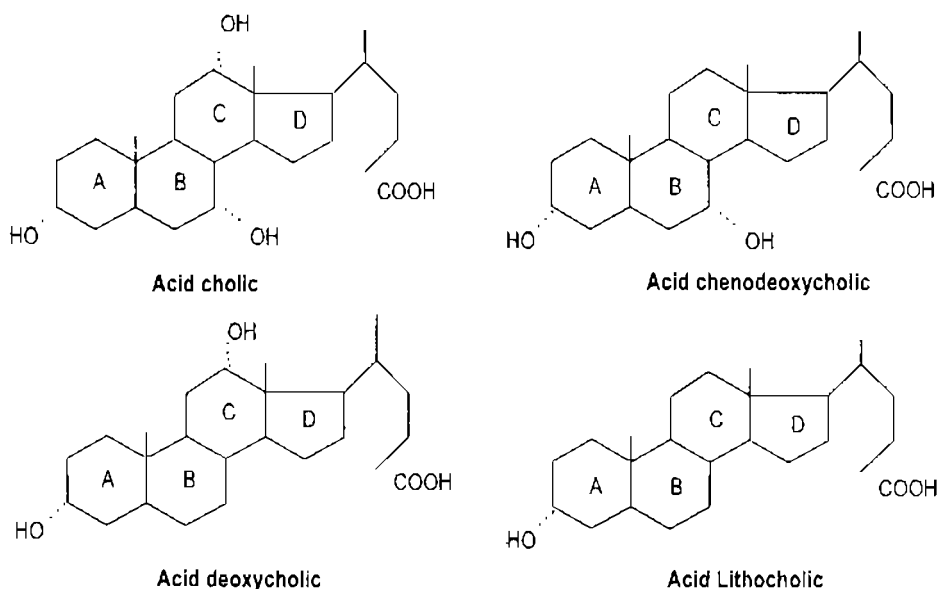
Các acid mật liên hợp với glycin hay taurin bằng liên kết amid với gốc COOH ở C24, tạo thành acid glycocholic, glycochenodeoxycholic, taurocholic, taurochenodeoxycholic.

Do tính chất kiềm của mật, các acid mật liên hợp này được trung hòa thành muối mật có tính chất nhũ hoá mạnh, nên rất cần thiết cho sự tiêu hoá mỡ.

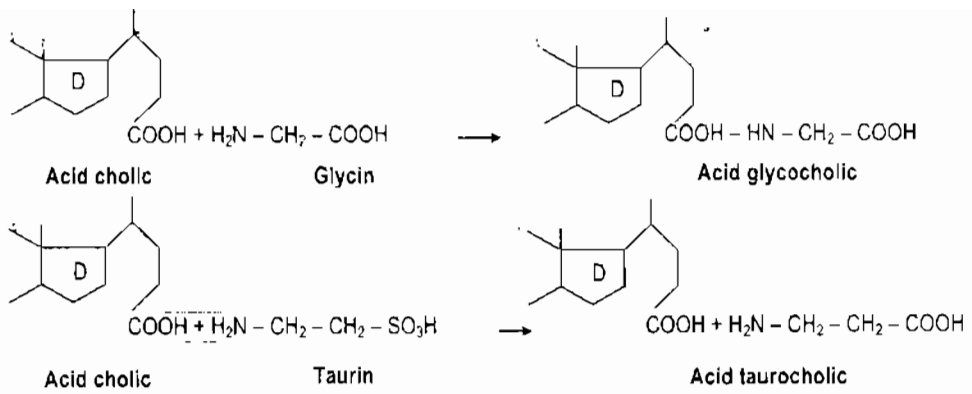
Hầu hết acid mật được giải phóng từ gan dưới dạng liên hợp, đổ trực tiếp vào hành tá tràng, qua ống dẫn mật hay dự trữ ở túi mật khi chưa cần đến.

Ở ruột, dưới tác động của vi khuẩn ruột, các acid mật liên hợp bị thủy phân giải phóng glycin hoặc taurin. Sau đó, gốc OH ở C7 được tách ra, acid cholic được chuyển thành acid deoxycholic, acid chenodeoxycholic chuyển thành acid lithocholic (acid mật thứ phát).

Phần lớn acid mật ở ruột được tái hấp thu qua tĩnh mạch cửa, tới gan và bài tiết lại vào mật, đó là chu trình gan ruột của acid mật. Phần còn lại sẽ bài tiết ra ngoài theo phân.



Hình 2.12. Cấu tạo hoá học của các acid mật



Hình 2.13. Sự liên hợp của acid mật

5. SỰ CHUYỂN HOÁ LIPOPROTEIN

Qua quá trình chuyển hoá lipoprotein, các lipid sẽ được vận chuyển bằng những loại lipoprotein khác nhau và theo những hướng khác nhau.

5.1. Chylomicron

Tế bào ruột tổng hợp triglycerid từ acid béo được hấp thu qua ruột sau bữa ăn. Triglycerid kết hợp với lượng nhỏ cholesterol và phospholipid, nhận apo C và apo E từ HDL tạo thành chylomicron. Chylomicron vận chuyển triglycerid, cholesterol của thức ăn qua hệ thống bạch huyết vào máu. Trong máu, dưới tác động của enzym lipoproteinlipase trong mao mạch nội mô, phần lớn triglycerid của chylomicron bị thủy phân cung cấp acid béo tự do cho mô cơ (oxy hoá để cung cấp năng lượng) và mô mỡ (tổng hợp triglycerid). Phần chylomicron còn lại (chylomicron remnant) tiếp tục di chuyển trong máu, bị thu tóm bởi gan và thoái hoá trong lysosom.

5.2. Lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL)

Tại gan và ruột, triglycerid kết hợp với apo - B100, phospholipid và cholesterol tạo thành lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL). VLDL vận chuyển chủ yếu triglycerid nội sinh và một phần cholesterol từ gan đến các mô ngoại vi. Trong máu, VLDL nhận apo - CII của HDL để kích hoạt enzym lipoprotein lipase thủy phân triglycerid cung cấp acid béo cho các tế bào ngoại vi, làm giảm tỷ lệ của triglycerid và tăng tỷ lệ của cholesterol. VLDL sẽ biến đổi thành lipoprotein tỷ trọng trung gian (IDL). Một phần IDL được thoái hoá nhanh ở gan, phần còn lại chuyển thành lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) nhờ thủy phân bớt triglycerid dưới tác động của enzym HTGL (hepatic triglycerid lipase).

5.3. Lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL)

LDL vận chuyển cholesterol từ gan theo máu đến các tế bào mô ngoại vi, tương tác với receptor- LDL trên màng tế bào và được tế bào thu nạp. LDL thoái hoá cung cấp cholesterol cho các tế bào (là nguyên liệu để tổng hợp steroid, thành phần cấu tạo của tế bào. Khi LDL hiện diện nhiều trong máu sẽ khiến nồng độ cholesterol trong máu tăng cao và có thể ứ đọng ở thành mạch máu gây bệnh xơ vữa động mạch.

5.4. Lipoprotein tỷ trọng cao (HDL)

HDL được tổng hợp ở gan và ruột theo máu đến các mô ngoại vi. Tại đây, HDL thu nhận cholesterol thừa từ tế bào, vận chuyển về gan để thoái hoá và đào thải theo đường mật. Do đó, HDL được xem là chất chống ứ đọng cholesterol ở thành mạch và hạn chế nguy cơ gây xơ vữa động mạch.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Bộ môn Hoá sinh – Đại học Y-Dược TPHCM. *Hoá sinh y học*. NXB Y học TP HCM 2003.
2. Bộ Y tế, Vụ Khoa học và Đào tạo. *Hoá sinh học*. NXB Y học Hà Nội, 2005.
3. Christopher K. Mathews, K.E. Van Holde. *Biochemistry*, 1996.
4. Victor L. Davison, Donald b. Sittman. *Biochemistry*. 3 th edition, Harwal Publishing, 1994.
5. P.N. Campbell. *Biochemistry Illustrated*. 4 th edition, Churchill livingston, 2000.
6. Robert K. Murray, Daryl K. Granner, Victor W. Rodwell. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 27th edition, Lange Medical Books/Mcgraw-Hill, 2003
7. David L. Nelson, Michael M.Cox. Lehninger. *Principles of biochemistry*. 4th edition. 2005.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn một câu trả lời đúng nhất trong các câu từ 1 đến 5

1. Quá trình sinh tổng hợp acid béo quan trọng nhất xảy ra tại:
 - a. Ty thể
 - b. Bào tương
 - c. Microsôm
 - d. Mô mỡ

2. Các triglycerid (triacylglycerol) theo máu vận chuyển đến gan, các tổ chức, mô mỡ dưới dạng:
 - a. Chylomicron
 - b. LDL
 - c. HDL
 - d. VLDL
3. Trong sự oxy hoá các acid béo chưa bão hòa, cần có thêm enzym enoyl – CoA isomerase nhằm mục đích:
 - a. Biến đổi liên kết đôi từ dạng cis sang dạng trans và chuyển từ vị trí Δ_2 sang Δ_3 .
 - b. Biến đổi liên kết đôi từ dạng cis sang dạng trans và chuyển từ vị trí Δ_3 sang Δ_2 .
 - c. Biến đổi liên kết đôi từ dạng trans sang dạng cis và chuyển từ vị trí Δ_2 sang Δ_3 .
 - d. Biến đổi liên kết đôi từ dạng trans sang dạng cis và chuyển từ vị trí Δ_3 sang Δ_2 .
4. Trong sự sinh tổng hợp acid béo, tác nhân vận chuyển gốc acyl là:
 - a. Coenzym A
 - b. ACP
 - c. Carnitin
 - d. CTP
5. Protein vận chuyển gốc acyl (ACP) có nhóm ngoại là:
 - a. Acid phosphoric
 - b. Acid pantothenic.
 - c. Acid nucleic
 - d. 4-phosphopantethein

Chọn tập hợp câu trả lời đúng trong các câu từ 6 đến 10

6. Vai trò chủ yếu của các hợp chất lipid trong cơ thể là:
 - a. Điều hòa các quá trình chuyển hoá
 - b. Cung cấp và dự trữ năng lượng
 - c. Bảo vệ cơ thể
 - d. Tham gia cấu tạo tế bào
7. Trước khi thủy phân, lipid phải được nhũ tương hoá bởi muối mật có trong dịch mật, nhằm mục đích:
 - a. Tăng diện tích tiếp xúc
 - b. Giảm độ hòa tan trong nước

- c. Tăng tác động của enzym lipase
 - d. Phân tán nhỏ dễ dễ khuếch tán qua màng ruột
8. Các con đường thoái hoá tiếp tục của acetyl CoA:
- a. Oxy hoá ở chu trình Krebs.
 - b. Tạo thành các hợp chất ceton
 - c. Tổng hợp cholesterol
 - d. Tái tổng hợp acid béo
9. Glycerol được hoạt hoá thành glycerol – 3 – phosphat với chất xúc tác là enzym glycerolkinase tại:
- a. Gan
 - b. Thận
 - c. Niêm mạc ruột
 - d. Mô mỡ
10. Sự sinh tổng hợp các acid béo chưa bão hòa có nhiều nối đôi (polyethylenic):
- a. Liên kết đôi đầu tiên luôn luôn được tạo ở vị trí $\Delta 9$
 - b. Liên kết đôi kế tiếp được tạo thành trong khoảng giữa nhóm $-CH_2$ tận cùng và nối đôi.
 - c. Các liên kết đôi được tạo thành cách nhau 3C.
 - d. Có thể được thực hiện từ sự khử hydrogen của các acid béo bão hòa tương ứng.

CÂU HỎI NGHIÊN CỨU BÀI HỌC

1. Trình bày bốn giai đoạn của quá trình β oxy hoá acid béo bão hòa có số C chẵn.
2. Hãy trình bày và giải thích cơ chế của sự điều hòa sinh tổng hợp cholesterol.
3. Viết phương trình tổng quát của sự β oxy hoá acid béo.
4. Tính năng lượng thu được từ phản ứng oxy hoá hoàn toàn một phân tử acid palmitic (18:0).
5. Nêu cơ chế hoạt hoá và vận chuyển acid béo vào ty thể.

Chương 3

CHUYỂN HOÁ PROTEIN VÀ ACID AMIN

MỤC TIÊU

1. Trình bày được các enzym thủy phân protein và cơ chế tác động của chúng.
2. Viết được các phản ứng khử amin, khử carboxyl, trao đổi amin của các acid amin cùng các cơ chế của chúng.
3. Mô tả được các giai đoạn của chu trình urê.
4. Mô tả được sự biến hoá của acid α - ceton.
5. Trình bày được sự thoái hoá riêng biệt của các acid amin.
6. Trình bày được nguyên tắc chung để tổng hợp acid amin.
7. Trình bày được các yếu tố và thành phần tham gia vào quá trình sinh tổng hợp protein.
8. Mô tả được ba giai đoạn của sự sinh tổng hợp protein ở ribosom.

Protein của thức ăn được tiêu hoá ở đường ruột thành acid amin. Acid amin được hấp thu qua tĩnh mạch cửa tới gan, vào hệ thống tuần hoàn. Mặt khác các protein của các tổ chức không ngừng thoái hoá, đưa acid amin vào máu. Tất cả các acid amin do tiêu hoá thức ăn (tức nguồn gốc ngoại sinh) hoặc do thoái hoá các tổ chức (nội sinh) hợp lại thành một nguồn acid amin để sử dụng chung cho mọi nhu cầu của cơ thể.

Mọi tổ chức của cơ thể lấy các acid amin thích hợp từ nguồn trên để tổng hợp thành những protein riêng của mình. Một phần các acid amin bị thoái hoá hoặc chuyển thành glucid. Đặc biệt khi ăn quá thừa so với nhu cầu thay thế protein của cơ thể thì acid amin còn là nguồn cung cấp năng lượng quan trọng.

1. BIẾN HOÁ PROTEIN

1.1. Tiêu hoá protein – các enzym thủy phân protein

Ở động vật cao cấp, nguồn cung cấp độc nhất về protein là thức ăn. Sự hấp thu chỉ được thực hiện sau quá trình thủy phân protein thức ăn tới giai đoạn acid amin hoặc đôi khi tới những mẫu peptid rất ngắn. Quá trình thủy phân protein ở

đường tiêu hoá được xúc tác bởi nhiều enzym proteinase, bài tiết ở các bộ phận khác nhau như dạ dày, ruột, tụy tạng. Tất cả đều là peptidase thủy phân liên kết peptid của protein, mỗi một enzym có tác động đặc trưng đối với liên kết nằm ở vị trí xác định trong chuỗi polypeptid.

Người ta phân biệt hai loại: endopeptidase và exopeptidase.

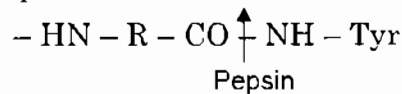
1.1.1. *Endo peptidase*

Là các enzym xúc tác sự thủy phân các liên kết peptid ở trong chuỗi polypeptid. Các endopeptidase ở ống tiêu hoá gồm có:

1.1.1.1. *Pepsin*

Được tiết ra từ các tế bào chính của niêm mạc dạ dày dưới dạng pepsinogen không hoạt động. Ở môi trường acid, pepsinogen tự xúc tác biến thành pepsin.

Pepsin hoạt động mạnh ở pH = 1.7 – 2. Pepsin đặc hiệu với những liên kết peptid trong đó có gốc NH₂ của acid amin thơm (tyrosin, phenylalanin). Pepsin cũng có thể thủy phân được những liên kết peptid khác như: Leu – Val, Leu – Glu... nhưng với mức độ thấp hơn.



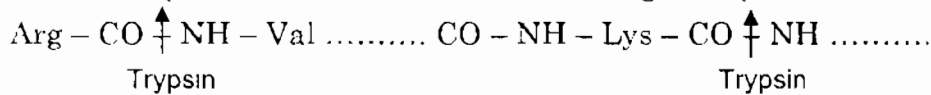
Pepsin cắt phân tử protein thành các proteose và pepton, đó là những mảnh protein có trọng lượng phân tử còn khá lớn.

1.1.1.2. *Trypsin*

Là enzym peptidase quan trọng nhất của tụy tạng động vật cao cấp. Dạng tiền enzym là trypsinogen được tiết ra ở tụy rồi đổ vào ruột.

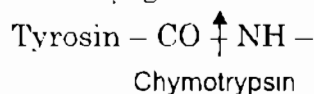
Trypsinogen biến thành trypsin hoạt động bằng phản ứng tự xúc tác hoặc do enterokinase của tá tràng.

Trypsin hoạt động tốt nhất ở pH = 8 và thủy phân các liên kết peptid trong đó có nhóm carboxyl của các acid amin kiềm như arginin, lysin.



1.1.1.3. *Chymotrypsin*

Cũng là một peptidase của tụy tạng được tiết ra ở dạng tiền enzym là chymotrypsinogen. Chymotrypsinogen chuyển thành chymotrypsin hoạt động dưới tác dụng xúc tác của trypsin. Chymotrypsinogen hoạt động mạnh nhất ở pH = 8, thủy phân các liên kết peptid có dạng:



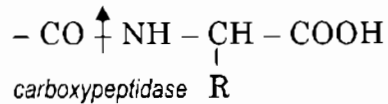
Tyrosin có thể được thay thế bởi phenylalanin, tryptophan, methionin, leucin. Như vậy tính đặc hiệu của chymotrypsinogen rộng rãi hơn so với trypsin.

1.1.2. Exopeptidase

Là các enzym xúc tác sự thủy phân các liên kết peptid ở hai đầu của chuỗi polypeptid. Các polypeptid sản phẩm của sự tiêu hoá protein dưới tác dụng của các endopeptidase kể trên lại tiếp tục chịu tác dụng của các exopeptidase sau:

1.1.2.1. Carboxypeptidase

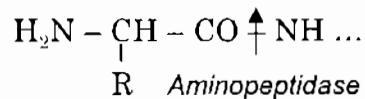
Là một peptidase của dịch tụy, hoạt động ở môi trường kiềm, thủy phân các liên kết peptid gồm có gốc carboxyl tự do ở tận cùng.



Carboxypeptidase hoạt động mạnh nếu acid amin tận cùng là phenylalanin và không hoạt động nếu acid amin là prolin hay hydroxyprolin.

1.1.2.2. Aminopeptidase

Của dịch ruột hoạt động trong môi trường kiềm thủy phân các liên kết peptid có gốc NH₂ tự do tận cùng:



1.1.2.3. Dipeptidase

Của dịch ruột thủy phân các dipeptid giải phóng các acid amin tự do.

Tóm lại, dưới tác dụng liên tiếp của nhiều enzym tiêu hoá khác nhau, protein thức ăn bị phân hủy thành những acid amin và một số peptid ngắn. Một số protein như keratin không bị tác dụng bởi những enzym trên do cấu tạo đặc biệt của keratin có chứa nhiều liên kết disulfur.

Cuối cùng, hầu hết các acid amin và có thể một vài peptid ngắn được hấp thụ qua màng ruột vào tĩnh mạch cửa tới gan và các tổ chức.

Quá trình hấp thụ không phải là một hiện tượng khuếch tán đơn thuần. Các đồng phân tự nhiên dạng L của acid amin được vận chuyển tích cực qua thành ruột vào máu. Quá trình này cần ATP cung cấp năng lượng và sự tham gia của pyridoxal phosphat, còn các đồng phân dạng D được khuếch tán tự do qua thành ruột. Có hiện tượng cạnh tranh trong sự hấp thụ các acid amin. Một acid amin ăn vào quá thừa có thể làm chậm sự hấp thụ của một acid amin khác.

1.1.3. Enzym thủy phân protein của các tổ chức

Những tổ chức có các enzym thủy phân protein mà cơ chế tác dụng và tính chất đặc hiệu tương tự như với các enzym tiêu hoá. Những enzym thủy phân

protein của các tổ chức được gọi là cathepsin. Người ta đã xác định được 3 loại A, B, C. Cơ chế tác dụng tương đương với pepsin, trypsin và chymotrypsin.

Những tế bào cũng chứa các carboxypeptidase và aminopeptidase.

Các enzym tiêu hoá của tế bào được chứa trong các lysosome. Khi màng lipoprotein của lysosome còn nguyên vẹn, các enzym này ở trong đó. Khi màng này bị vỡ, các enzym của lysosome được giải phóng vào bào tương và thủy phân protein của tế bào và phá hủy tế bào. Hiện tượng tự tiêu của tế bào khi tế bào chết được giải thích là do sự có mặt của các enzym này.

Có thể hạn chế quá trình tự phân hủy tế bào bằng cách ngâm các tổ chức chết vào các thuốc thử như formol, cồn để làm biến tính và mất khả năng hoạt động của tất cả protein kể cả các enzym. Ví dụ: trường hợp ướp xác.

1.2. Cân bằng động của protein

Protein sau khi ăn và tiêu hoá giúp giữ vững nồng độ acid amin trong cơ thể không thay đổi. Phần lớn các acid amin này được sử dụng để tổng hợp các protein và các polypeptid của cơ thể. Đồng thời các protein ở các tổ chức của cơ thể không ngừng thoái hoá. Do đó, có sự chuyển hoá liên tục của nitơ.

Cân bằng đạm: là sự so sánh giữa lượng nitơ nhập và đào thải ra ngoài (chủ yếu là qua nước tiểu)

Người ta nhận thấy ở cơ thể của người lớn đã trưởng thành lượng nitơ đưa vào qua thức ăn (nitơ nhập) bằng lượng nitơ đào thải ra (chủ yếu là qua nước tiểu) tức là nitơ xuất. Hiện tượng này gọi là sự cân bằng đạm.

Cân bằng là dương hay âm tùy thuộc lượng nitơ xuất ít hay nhiều hơn nitơ nhập. Cân bằng dương cân trong những trường hợp cơ thể đang lớn, có thai, thời kỳ lại sức sau khi ốm. Cân bằng âm gặp trong những trường hợp đói ăn, đang sốt, sau khi mổ.

1.3. Dự trữ protein

Trong cơ thể protein dự trữ lỏng lẻo, cơ thể vận chuyển được. Ví dụ: khi cơ thể thiếu ăn, người ta thấy protein của gan, huyết tương giảm xuống. Nếu cơ thể được cung cấp protein đầy đủ, protein của gan, huyết tương trở lại bình thường.

Trái lại những cơ quan như tim, não có lượng protein cố định hơn. Khi thiếu protein, các cơ quan này sử dụng protein của cơ. Cơ là nguồn cung cấp protein cho não và tim. Vì vậy, protein của máu, gan, cơ được coi như là protein dự trữ.

2. THOÁI HOÁ ACID AMIN

2.1. Những quá trình chung của sự thoái hoá acid amin

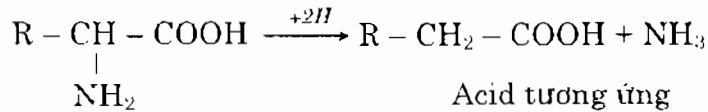
2.1.1. Khử amin

Sự khử amin là một quá trình rất quan trọng, trong đó nitơ tách khỏi phân tử acid amin dưới dạng NH_3 .

Có bốn con đường khử amin:

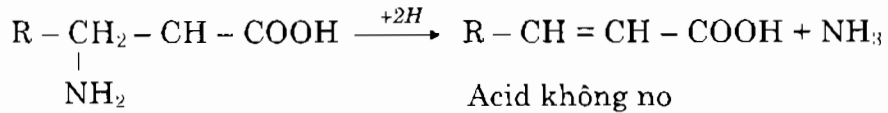
2.1.1.1. Khử amin – khử oxy

Tạo NH_3 và acid tương ứng.



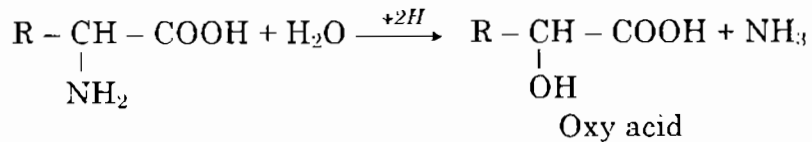
2.1.1.2. Khử amin nội phân tử

Tạo thành acid không no và NH_3 .



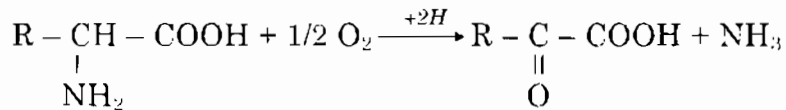
2.1.1.3. Khử amin thủy phân

Tạo oxy acid và NH_3 .



2.1.1.4. Khử amin oxy hoá

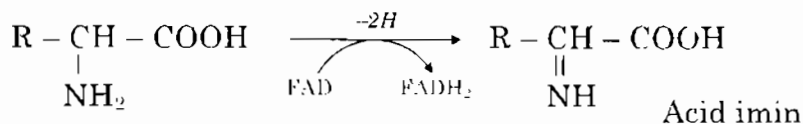
Tạo acid α -cetonic và NH_3 .



Thực tế ở cơ thể động vật, quá trình khử amin của acid amin α bao giờ cũng là quá trình khử amin oxy hoá, tạo thành acid α cetonic và NH_3 . Phản ứng gồm hai giai đoạn.

Giai đoạn 1:

– Khử hydro, xúc tác bởi dehydrogenase tạo thành acid imin.

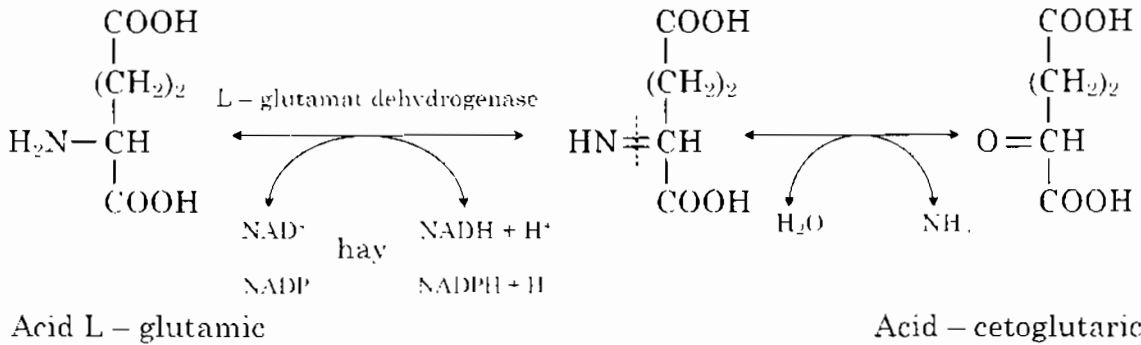


Giai đoạn 2:

– Là sự thủy phân tự phát



* Riêng đối với acid glutamic được khử amin – oxy hoá bởi một enzym đặc biệt là L – glutamat dehydrogenase có coenzym là NAD hay NADP tùy theo loại tế bào.



So với các phản ứng khử amin oxy hoá khác, thì phản ứng này là phản ứng thuận nghịch (các phản ứng khác không thuận nghịch). Chiều ngược lại (có thể gọi là amin hoá – khử oxy ≡ hydro hoá) thì đặc biệt quan trọng.

Thật vậy đó là một trong những con đường chính để cố định NH_3 vào một hợp chất hữu cơ (ở đây là acid α – cetoglutaric) và nhóm amin này có thể dễ dàng chuyển từ acid glutamic sang một acid α – cetonic khác bởi sự chuyển amin.

Mặt khác, sự chuyển từ acid glutamic sang acid α – cetoglutaric (một sản phẩm trong chu trình acid citric) cho ta thấy sự liên quan giữa quá trình chuyển hoá glucid và protid.

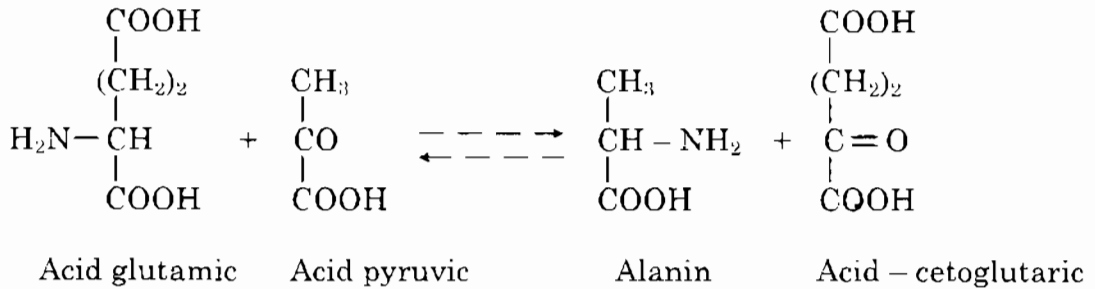
* Ở động vật cao cấp, enzym glutamat dehydrogenase giữ vai trò thoái hoá là chủ yếu (có nghĩa là xúc tác phản ứng theo hướng khử amin oxy hoá) với coenzym là NAD và nó kết hợp với các transaminase để làm thoái hoá các acid amin khác.

Trong ty thể tế bào gan, NH_3 tạo ra do xúc tác của enzym này sẽ được dùng làm nguyên liệu để tổng hợp urê.

Trái lại ở các vi sinh vật, L – glutamat dehydrogenase có tác dụng theo hướng sinh tổng hợp (amin hoá – khử oxy) với coenzym khử là NADPH (vì ở vi sinh vật khả năng tổng hợp acid amin là cao hơn so với sự thoái hoá).

2.1.2. Phản ứng trao đổi amin

Braunstein và Krisman (1937) khi nghiên cứu sự thay đổi của acid dicarboxylic ở tổ chức cơ đã nhận thấy acid glutamic và acid pyruvic biến thành acid α - cetooglutaric và alanin rất nhanh. Ngược lại, nếu thêm vào tổ chức cơ alanin và acid α - cetooglutaric thì quá trình ngược lại cũng xảy ra theo phản ứng sau:



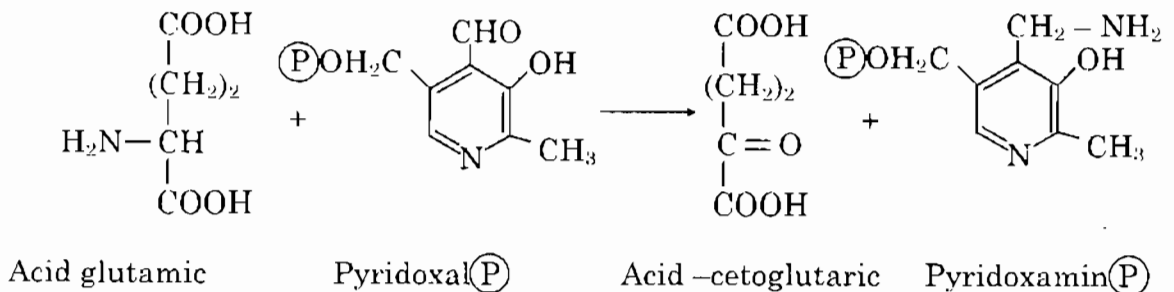
Ở phản ứng trên không có sự giải phóng NH_3 , mà chỉ có sự di chuyển gốc amin từ một acid amin sang một acid α - cetonic nên phản ứng này được gọi là sự trao đổi amin.

Các phản ứng trao đổi amin chịu tác dụng xúc tác của các enzym gọi chung là transaminase (coenzym là pyridoxal phosphat).

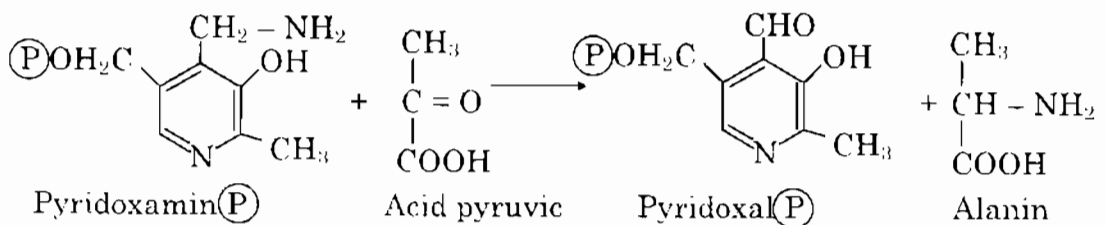
2.1.2.1. Cơ chế của sự trao đổi amin

Gồm hai giai đoạn:

Giai đoạn 1:



Giai đoạn 2:

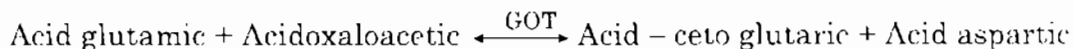


2.1.2.2. Sự liên quan giữa phản ứng trao đổi amin và sự khử amin oxy hoá

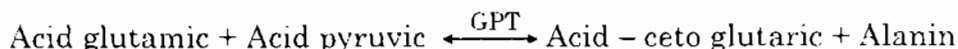
- Các transaminase ngoài cơ ra còn thấy nhiều ở thận, tim, gan, ruột.

- Ở các tổ chức động vật có hai loại transaminase phổ biến và hoạt động mạnh nhất là:

* Glutamic oxaloacetic transaminase (GOT = ASAT = Aspartic transaminase) xúc tác phản ứng:



* Glutamic pyruvic transaminase (GPT = ALAT = Alanin transaminase) xúc tác phản ứng:



Việc định lượng hoạt độ các enzym GOT và GPT được ứng dụng trong lâm sàng để chẩn đoán một số bệnh về gan, tìm ra một số bệnh khác.

Gan: GOT bình thường từ 15 – 29 U/L

GPT bình thường từ 11 – 26 U/L

Trong bệnh viêm gan cấp tính do nhiễm virus, nhiễm độc, GPT tăng rất nhiều, có khi gấp 100 lần, GOT cũng tăng nhưng ít hơn, thường thì transaminase tăng rất lớn, từ thời kỳ ủ bệnh trước khi xuất hiện vàng da nên ngoài giá trị chẩn đoán lâm sàng còn có giá trị dịch tễ rất lớn trong bệnh viêm gan do virus.

Transaminase tăng ít trong các bệnh xơ gan, ung thư gan, viêm túi mật. Transaminase còn tăng trong các bệnh khác đáng chú ý là bệnh nhồi máu cơ tim.

Trong bệnh này GOT tăng rất cao, GPT tăng ít hơn, tỷ số $\frac{\text{GOT}}{\text{GPT}} > 1$

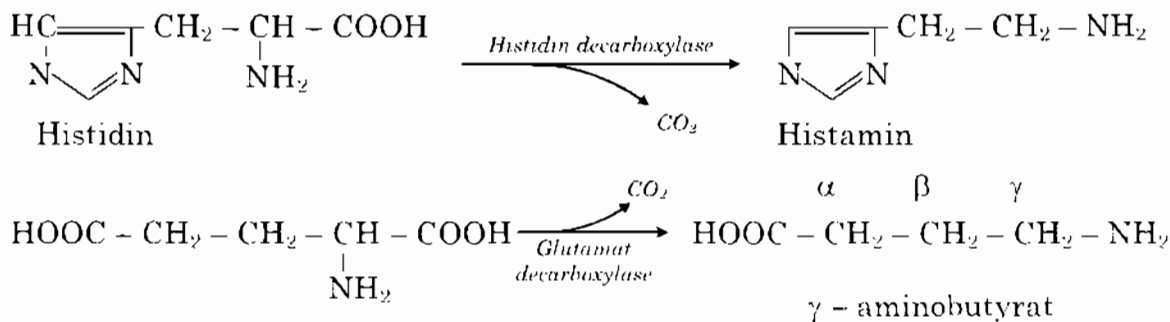
* Phần lớn các acid amin thiên nhiên đều có thể trao đổi amin được, tuy nhiên với mức độ khác nhau, mạnh nhất là acid glutamic, acid aspartic, alanin rồi đến những acid amin khác như glycine, valin, histidin, tryptophan.

* Hai quá trình khử amin và trao đổi amin liên quan mật thiết với nhau. Người ta biết rằng nhiều enzym khử amin oxy hoá của nhiều acid amin thì hoạt động yếu trừ enzym khử amin oxy hoá của acid glutamic (glutamat dehydrogenase). Nhưng trái lại, những enzym trao đổi amin thì hoạt động tương đối mạnh và phổ biến.

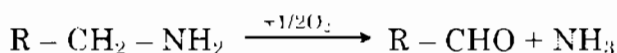
Vì vậy phần lớn các acid amin đều khử amin oxy hoá gián tiếp qua hệ thống enzym transaminase nhờ acid α - cetoglutamic và enzym L - glutamat dehydrogenase (khử amin oxy hoá của acid glutamic) theo trình tự sau:

- Góc NH_2 đầu tiên được chuyển từ acid amin sang acid α cetoglutamic (1).

- Sau đó A. glutamic vừa được tạo thành bị khử amin oxy hoá và tái tạo lại A. α cetoglutamic (2).



Các amin tạo thành do quá trình khử carboxyl lại bị khử amin oxy hoá nhờ enzym mono amino oxydase hoặc diamino oxydase để tạo thành NH_3 và aldehyd.



2.2. Sản phẩm cuối cùng của sự biến hoá acid amin

2.2.1. Chuyển hoá của NH_3

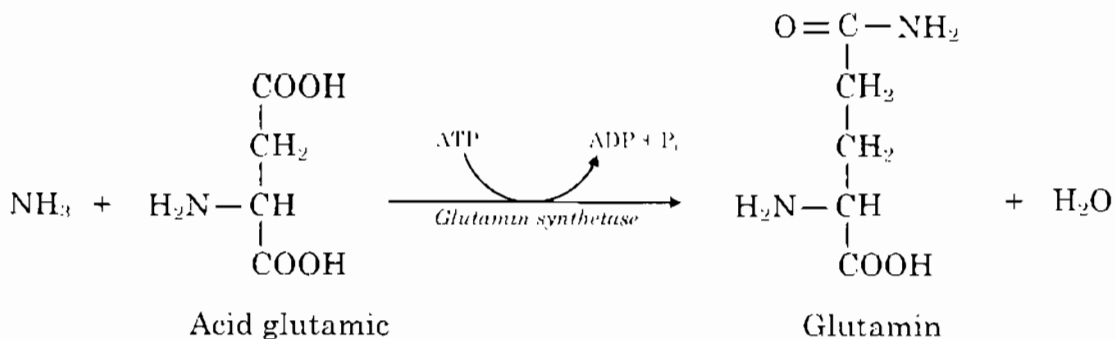
NH_3 là sản phẩm thoái hoá của acid amin và một phần các base purin; base pyrimidin. Đây là một chất độc đối với cơ thể. Cơ thể khử độc bằng cách biến NH_3 thành glutamin (là dạng vận chuyển không độc trong máu của NH_3), urê (sản phẩm đào thải chủ yếu của NH_3 ở người $\approx 80\%$).

Ngoài ra NH_3 còn có thể tham gia phản ứng amin hoá.

Hàm lượng NH_3 trong máu rất thấp: 5,88 – 11,75 $\mu\text{mol/l}$ do có sự tạo thành glutamin.

2.2.1.1. Sự tạo thành glutamin

Glutamin được tổng hợp theo phản ứng sau



Chiều ngược lại của phản ứng tổng hợp glutamin chịu xúc tác của glutaminase.

Glutamin không độc, có trong máu từ 60 – 100mg / L và là dạng vận chuyển quan trọng của NH_3 trong máu. Glutamin được tạo thành ở hầu hết các tổ chức (cơ, não, các tuyến) từ acid glutamic và NH_3 được giải phóng do quá trình khử amin. Sự tổng hợp glutamin cần glutamin synthetase xúc tác và ATP để cung cấp năng lượng.

Glutamin được vận chuyển bởi máu đến gan và thận. Ở đó glutamin được thủy phân thành acid glutamic và NH_3 nhờ enzym glutaminase có ở nhiều tổ chức.

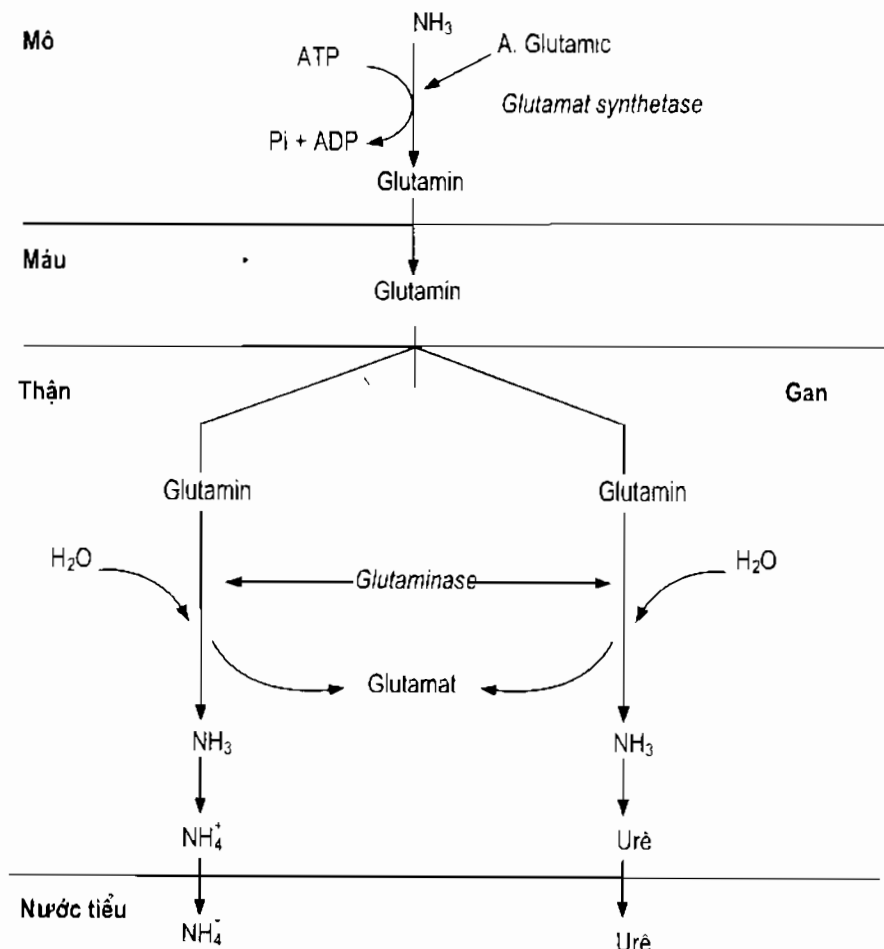
Ở gan người và nhiều loài động vật có xương sống, sống trên cạn, NH_3 được dùng để tổng hợp urê rồi đào thải.

Ở chim và loài bò sát, NH_3 được tổng hợp thành acid uric và đào thải.

Ở nhiều loại động vật sống dưới nước như cá, NH_3 được đào thải trực tiếp vào môi trường.

Ở tế bào ống thận, NH_3 kết hợp với ion H^+ tạo thành NH_4^+ rồi đào thải ra nước tiểu giúp điều hòa thăng bằng acid-base của cơ thể.

Trong trường hợp toan huyết, sự sản xuất NH_3 ở thận tăng cao và giảm trong trường hợp kiềm huyết (toan huyết thì ion H^+ ở thận tăng cao làm xúc tác việc sản xuất NH_3 để tạo thành NH_4^+ rồi đào thải ra nước tiểu).



Hình 3.2. Quá trình vận chuyển NH_3 trong cơ thể

Ở não sự tạo glutamin là con đường chủ yếu để loại NH_3 , tránh nhiễm độc cho não. Não cũng có thể tổng hợp urê nhưng số lượng không đáng kể do đó không có vai trò quan trọng trong việc loại NH_3 .

Hàm lượng NH_4 trong máu ở não cao nhưng lượng acid glutamic mà máu cung cấp cho não không đủ để tạo glutamin. Do đó não phải tổng hợp acid glutamic để đáp ứng nhu cầu cao của não đối với loại acid amin này. Nguyên liệu trực tiếp để tạo acid glutamic là acid α - cetoglutaric (sản phẩm trung gian của chu trình acid citric) (phản ứng ngược lại với phản ứng khử amin oxy hoá).

– Ngoài não, NH_4 cũng được nhiều mô khác của cơ thể sử dụng để tạo acid glutamic, từ đó tạo ra nhiều acid amin khác.

– NH_4 cũng được cơ thể sử dụng để tổng hợp carbamyl phosphat trong chu trình urê. Ngoài ra, NH_4 cũng còn là tiền chất của các nucleotid có base pyrimidin.

2.2.1.2. Sự tạo thành urê (chu trình ornitin của Krebs và Henseleit)

Urê được tạo thành ở gan của những loài tiết urê từ những gốc NH_4 .

Người ta nhận thấy:

- Máu tĩnh mạch cửa đến gan chứa nhiều NH_4 hơn máu ở gan ra,
- Nồng độ urê của máu ở gan ra cao hơn máu tới gan,
- Ở động vật đã cắt gan, nồng độ urê trong máu giảm,
- Trong một số trường hợp bệnh về gan như xơ gan, nồng độ NH_4 trong máu cao.

Krebs và Henseleit đã chứng minh bằng thực nghiệm sự tạo thành urê bằng cách cho tác dụng tổ chức gan với dung dịch muối NH_4^+ loãng trong một luồng khí oxy. Trong điều kiện này, thấy xuất hiện một lượng nhỏ urê. Khi thêm dần dần một loạt các acid amin, Krebs và Henseleit nhận thấy chỉ có ornitin, citrulin và arginin có tác dụng tăng hiệu suất urê.

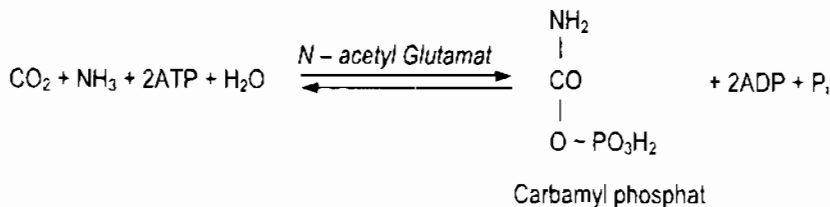
Sau đó Ratner và Cohen đã xác định chi tiết các phản ứng enzym của quá trình tổng hợp urê.

Quá trình này gồm ba giai đoạn:

Giai đoạn 1: Chuyển ornitin thành citrulin

Gồm hai bước:

Bước 1: tạo thành carbamyl phosphat không bền.

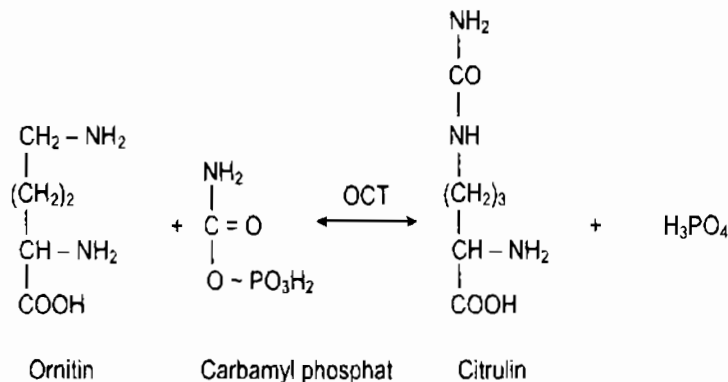


Hình 3.3. Sự tạo thành carbamyl phosphat không bền ở ty thể

Cần xúc tác của carbamyl phosphat synthetase có trong khoang của ty thể. Sự tạo thành carbamyl phosphat xảy ra ở ty thể.

Bước 2: chuyển nhóm carbamyl phosphat tới ornitin để tạo thành citrulin, đồng thời giải phóng một phân tử acid phosphoric.

Phản ứng này xảy ra chủ yếu ở ty thể tế bào gan và được xúc tác bởi enzym ornitin carbamyl transferase (OCT) trong ty thể tế bào gan.



Hình 3.4. Sự tạo thành citrulin

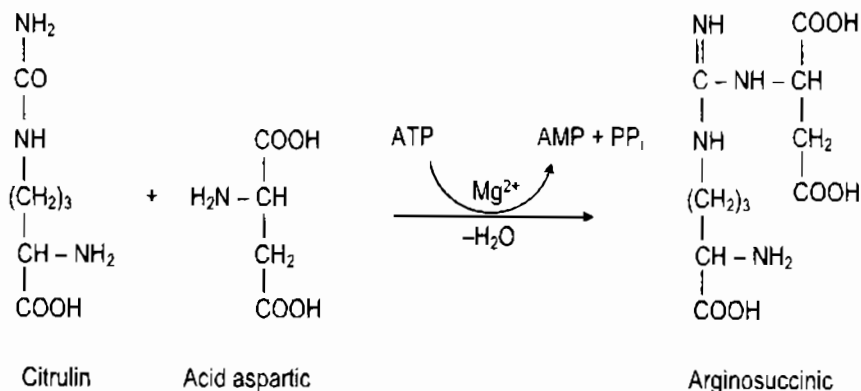
Citrulin được tạo thành rồi ty thể ra ngoài tế bào chất tham gia giai đoạn 2.

Giai đoạn 2: Chuyển citrulin thành arginin

Gốc NH_3 thứ hai tham gia ở giai đoạn này không phải trực tiếp mà là dưới dạng kết hợp trong acid aspartic.

Giai đoạn này gồm hai bước:

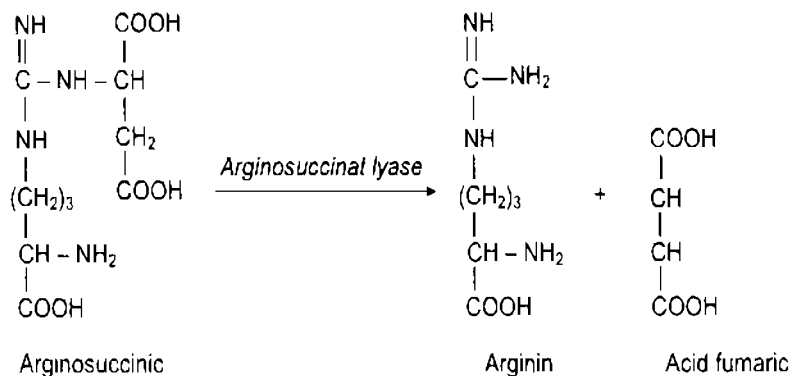
Bước 1: kết hợp citrulin với acid aspartic với sự có mặt của ATP, Mg^{2+} , tạo thành arginosuccinic. Xúc tác phản ứng là enzym arginosuccinat synthetase.



Hình 3.5. Sự tạo thành arginosuccinic

PPi bị pyrophosphatase thủy phân tạo thành hai phân tử phosphat vô cơ và phản ứng trên do đó chuyển dịch về phía phải.

Bước 2: tách arginosuccinic thành arginin và acid fumaric nhờ arginosuccinat lyase.

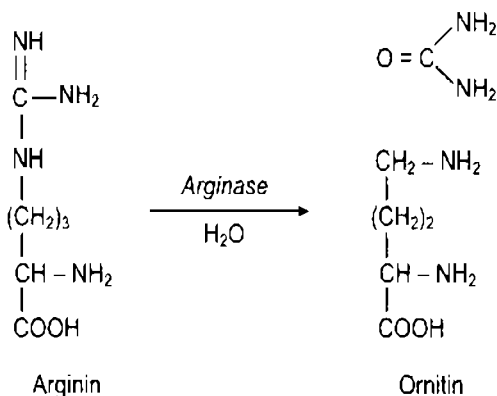


Hình 3.6. Sự tạo thành arginin

Giai đoạn 2 xảy ra ở gan và thận. Acid fumaric tạo thành lần lượt biến thành acid malic, acid oxaloacetic. Acid oxaloacetic được amin hoá nhờ phản ứng trao đổi amin với acid glutamic chuyển thành acid aspartic, để lại tham gia vào chu trình urê. Như vậy acid aspartic đóng vai trò trung gian chuyển vận nhóm NH₃.

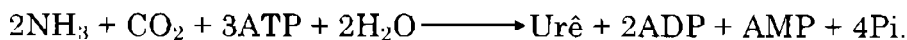
Giai đoạn 3: Thủy phân arginin

Nhờ arginase thủy phân arginin thành ornitin và urê.



Hình 3.7. Sự thủy phân arginin

Ornitin lại tiếp tục tham gia vào giai đoạn 1 đưa một phân tử carbamyl phosphat mới vào chu trình tạo urê. Phương trình tổng quát sau:

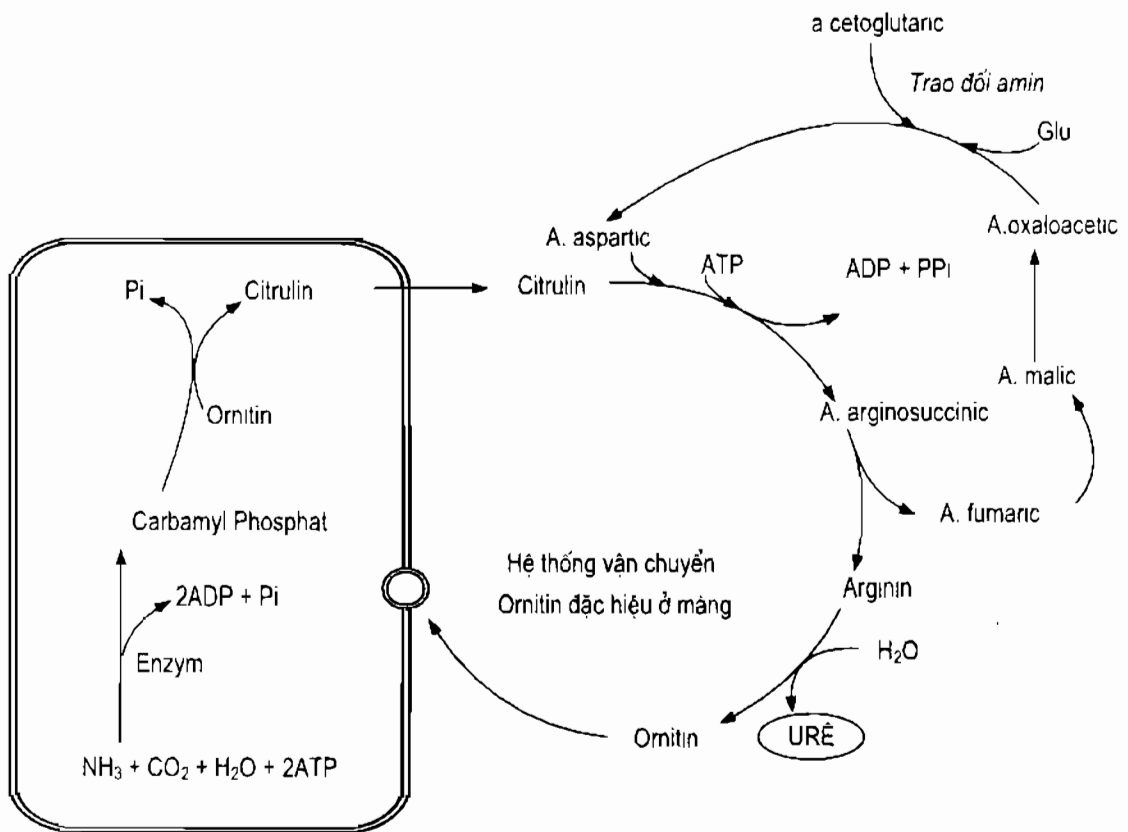


Urê được tạo thành ở gan qua máu (3.3 – 6.7 mmol/l) vận chuyển tới thận để đào thải ra ngoài.

Hàng ngày mỗi người bài xuất chừng 7 – 10g urê (117 – 167 mmol) hay hơn nữa tùy theo chế độ ăn.

Nồng độ urê trong máu thay đổi tùy theo khẩu phần ăn. Chẳng hạn sau một bữa ăn giàu protid, urê trong máu có thể lên tới 8.3 mmol/l. Nhưng đó là sự tăng nhất thời, sau một thời gian lại mất đi.

Nhưng nếu nồng độ urê tăng kéo dài, thì đó là một dấu hiệu bệnh lý. Mặc dù bản thân urê là một chất không độc, nhưng sự ứ đọng của nó trong cơ thể thường kèm theo sự ứ đọng những sản phẩm chuyển hoá độc (như NH_3), vì vậy nồng độ urê trong máu tăng cao, kéo dài, được xem như là một dấu hiệu nghiêm trọng.



Hình 3.8. Sơ đồ tóm tắt chu trình tạo urê

Urê huyết tăng trong các bệnh viêm thận mạn (tăng vừa nhưng ngày càng tăng dần theo tỷ lệ mức độ bệnh nặng dần có khi tới 50 mmol/ l máu), viêm thận cấp (nồng độ urê có thể tăng rất cao có khi tới 83 mmol/ l). Ngoài ra urê huyết còn tăng trong các bệnh gây ra sự mất nước trong cơ thể như tiêu chảy, dịch tả, choáng, hoặc chứng tiểu ít.

* Đối với sự bài tiết urê trong nước tiểu.

– Tùy thuộc vào trạng thái sinh lý: người có thai lượng urê đào thải nước tiểu giảm (do bào thai giữ nitơ)

Tùy theo tuổi: trẻ em bài tiết nhiều hơn người lớn (nếu tính theo mmol urê / 24 giờ / kg cân nặng).

– Trong một số trường hợp bệnh lý, thì sự bài tiết urê tăng trong các bệnh như đái tháo đường, sốt (do tăng thoái hoá protid). Giảm bài tiết urê gặp trong các bệnh về gan như gan thoái hoá mỡ, xơ gan, ung thư gan giai đoạn cuối (do giảm tổng hợp urê) hoặc do tổn thương biểu mô ống thận, gây rối loạn bài xuất, ví dụ như viêm thận cấp, viêm thận do nhiễm độc chì, thủy ngân.

2.2.2. Biến hoá của acid α ceton

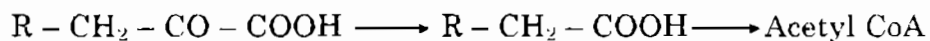
Acid α – ceton là sản phẩm khử amin – oxy hoá của acid amin, tiếp tục chuyển hoá như sau:

– Hoặc thoái hoá thành các chất trung gian trong chu trình A. citric rồi thoái hoá hoàn toàn để thành CO_2 và H_2O .

– Hoặc chuyển hoá trở lại thành acid amin nhờ sự trao đổi amin hoặc amin hoá.

– Hoặc tạo thành glucid: các acid α – ceton có thể chuyển hoá tiếp tục thành acid pyruvic, acid α – ceto glutaric, succinyl CoA, acid oxaloacetic (tất cả đều có thể tổng hợp glucose hay glycogen ở gan). Acid pyruvic, acid α – ceto glutaric, succinyl CoA đều có thể chuyển thành acid oxaloacetic. Chất này được dùng để tạo glucid qua chất trung gian phosphoenol pyruvat (PEP) theo con đường tổng hợp glucid. Các acid amin này được gọi là các acid amin tạo đường.

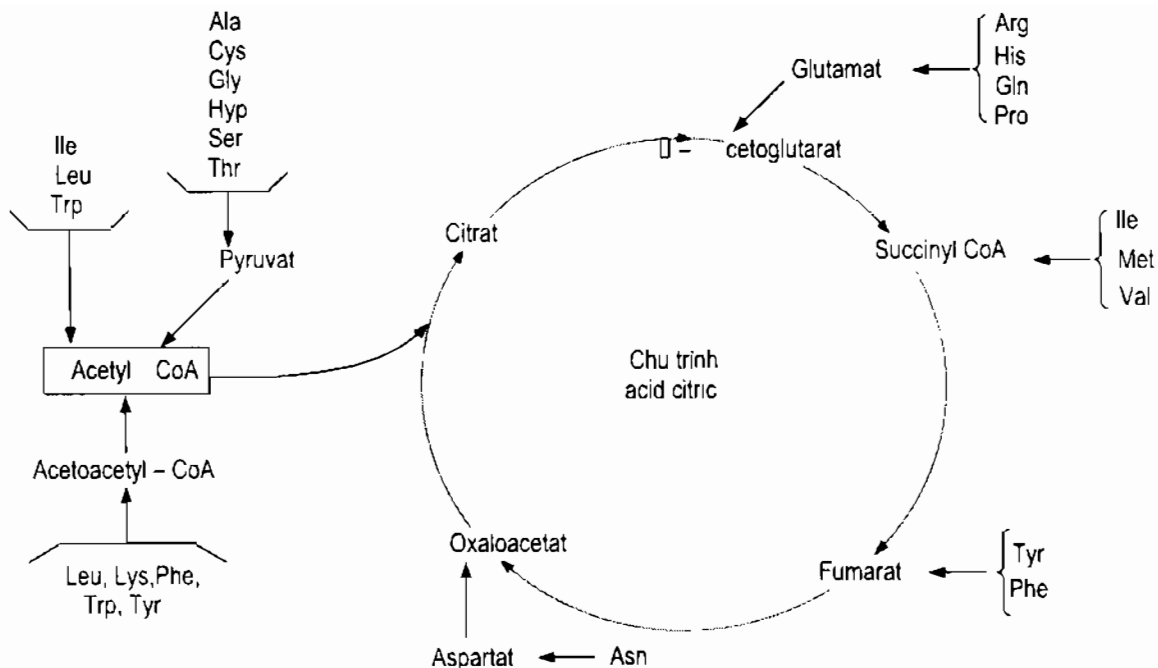
– Một số acid α – ceton biến hoá theo con đường của các acid béo sau khi khử carboxyl.



Acetyl CoA được dùng để tổng hợp các acid béo hoặc tạo thành các chất ceton, do vậy các acid amin tương ứng được gọi là các acid amin tạo ceton.

Ngoài ra có 5 acid amin vừa tạo đường và ceton nghĩa là vừa tạo được oxaloacetat và acetyl CoA. Đó là phenylalanin, tyrosin, tryptophan, isoleucin và lycin.

Sơ đồ sau đây (hình 3.9) biểu thị sự thoái hoá của sườn carbon của các acid amin.



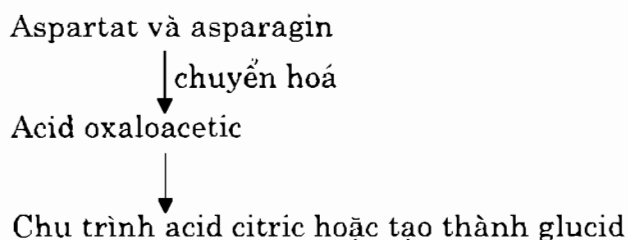
Hình 3.9. Sự thoái hoá của sườn carbon của các acid amin

2.3. Thoái hoá riêng biệt của một số acid amin

(Chỉ giới thiệu sự thoái hoá các acid amin đến các chất trung gian của chu trình acid citric. Sự chuyển hoá tiếp tục của chúng đã nói ở phần chuyển hoá của acid α - cetoníc).

2.3.1. Các acid amin tạo oxaloacetat

Đó là aspartat và asparagin



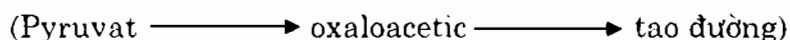
2.3.2. Các acid amin tạo pyruvat

Gồm threonin, alanin và cystein

2.3.2.1. Threonin

– Đầu tiên chuyển thành glycin và acetaldehyd.

– Glycin nhận thêm 1 carbon từ N^5N^{10} metylen tetra hydro folat, để thành serin rồi pyruvat, còn acetaldehyd tạo acetyl CoA.



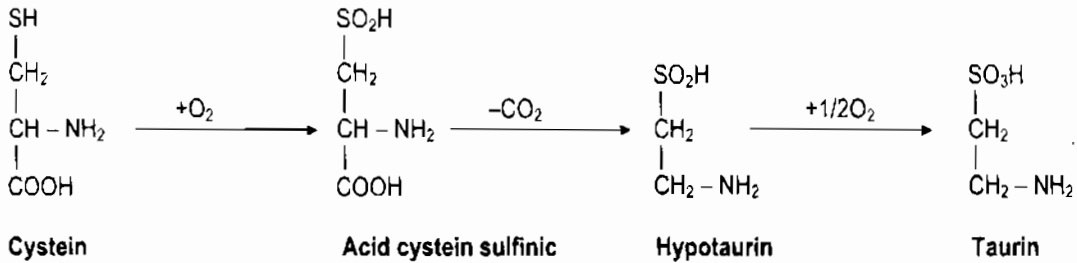
2.3.2.2. Alanin

Chuyển thành pyruvat nhờ phản ứng tạo đổi amin với acid α -cetoglutaric.

2.3.2.3. Cystein

Có hai con đường chuyển hoá

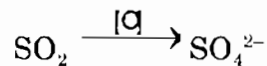
– Tạo Taurin



Hình 3.10. Sự tạo thành taurin

Taurin sẽ kết hợp với các acid mật ở gan tạo nên các muối mật ví dụ như taurochololat

– Tạo Pyruvat và SO_2



Các gốc SO_4^{2-} này tham gia cấu tạo các liên kết ester sulfat của nhiều hợp chất quan trọng của cơ thể như các mucopolysaccarid sulfat, các lipid phức tạp. Các gốc SO_4^{2-} còn tạo ra các liên hợp SO_4^{2-} ở gan với các hormon steroid hoặc các chất độc như phenol, cresol, indol... để đào thải ra nước tiểu.

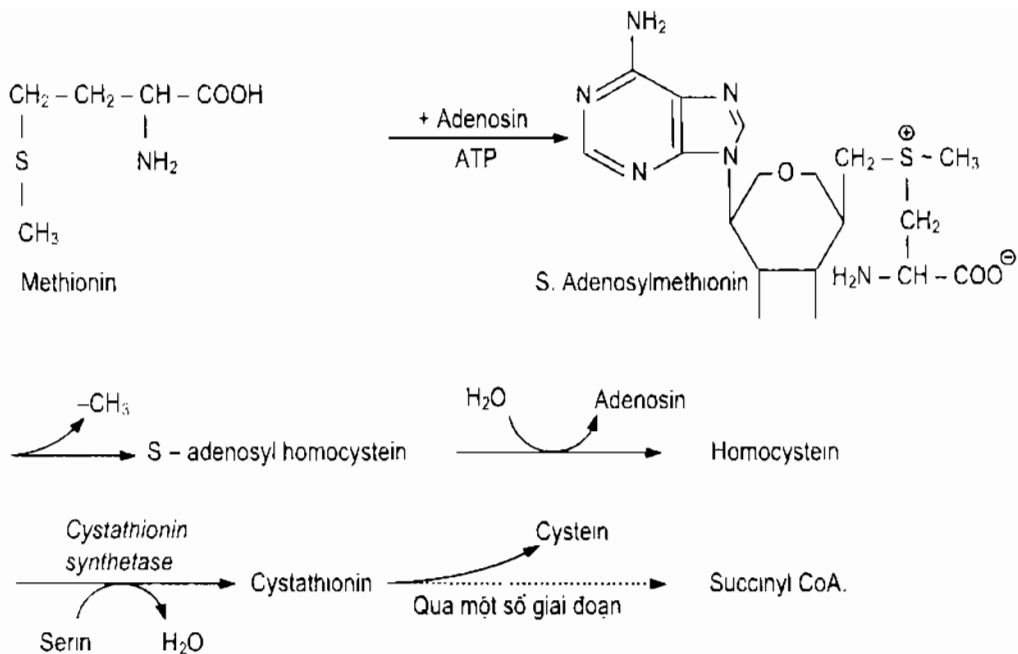
Các sulfat nước tiểu có nguồn gốc chủ yếu từ các acid amin chứa lưu huỳnh như methionin và cystein. Hai acid amin này có trong thành phần cấu tạo của protein; vì vậy lượng SO_4^{2-} đào thải trong nước tiểu phụ thuộc lượng protein ăn vào.

2.3.3. Các acid amin tạo succinyl CoA (cũng có thể tạo glucid)

Gồm methionin, valin, isoleucin và leucin.

2.3.3.1. Methionin

Trước hết methionin phải được hoạt hoá thành S – adenosyl methionin. Chất này sau khi chuyển nhóm metyl cho chất nhận trở thành adenosyl homocystein rồi bị thủy phân thành adenosin và homocystein. Homocystein ngưng tụ với serin tạo thành cystathionin, rồi chất này tiếp tục thoái hoá để giải phóng cystein, phần còn lại dẫn đến succinyl CoA.



Hình 3.11. Chuyển hoá của methionin

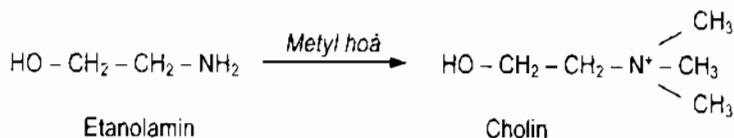
Quá trình thoái hoá methionin cũng là quá trình tạo cystein trong cơ thể (thực nghiệm đã chứng minh, khi cho thêm cystein thì nhu cầu về methionin trong khẩu phần giảm).

* Trong Met hoạt hoá (S – adenosyl Met) thì liên kết $\text{S}-\text{CH}_3$ là liên kết giàu năng lượng, nhờ đó nó dễ dàng cung cấp nhóm CH_3 để metyl hoá nhiều hợp chất khác như chuyển ethanolamin thành cholin, noradrenalin thành adrenalin...

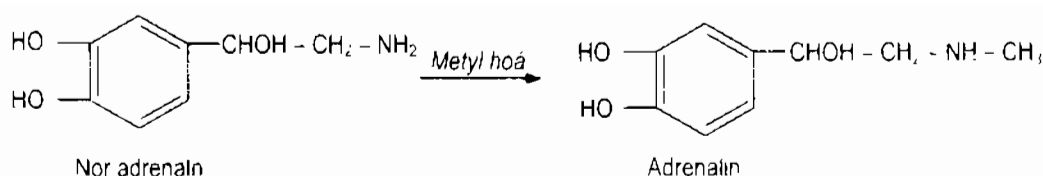
* Vai trò của Met trong việc chuyển nhóm metyl là chức năng quan trọng, vì Met là chất cung cấp nhóm metyl chủ yếu của cơ thể.

Homocystein có thể nhận $-\text{CH}_3$ từ 5 – metyl tetrahydrofolat $\xrightarrow{+ \text{vitB}_{12}}$ methionin. Tuy nhiên cơ thể không tổng hợp được homocystein nên cần bổ sung Met từ thức ăn.

* Trong bệnh homocystein niệu, một bệnh di truyền do thiếu enzym cystathionin synthetase, homocystein không chuyển thành cystathionin được và ngăn cản sự tạo cystein. Lúc này, homocystein xuất hiện trong nước tiểu. Trẻ mắc bệnh này bị dần độn. Có thể điều trị sớm bằng vitamin B6 liều cao, một chế độ ăn tăng Cys và giảm Met.



Hình 3.12. Metyl hoá ethanolamin thành cholin



Hình 3.13. Metyl hoá noradrenalin thành adrenalin

2.3.3.2. Valin, isoleucin và leucin

Do có cấu trúc tương tự nên trong quá trình thoái hoá ở giai đoạn đầu của 3 acid amin này có những phản ứng giống nhau, đó là phản ứng trao đổi amin và khử amin oxy hoá tạo ra các acid α - cetonic tương ứng. Sau đó là khử carboxyl oxy hoá cho cả 3 acid amin trên.

Sau giai đoạn này mỗi acid amin thoái hoá theo con đường riêng. Valin và isoleucin tạo succinyl CoA còn leucin tạo acetyl CoA và acetoacetyl CoA.

* Một số trẻ em do di truyền thiếu enzym khử carboxyl oxy hoá 3 acid α - cetonic tương ứng với valin, isoleucin, leucin nên các acid α - cetonic này không chuyển hoá được và bị ứ đọng, tăng cao trong máu và đào thải nhiều trong nước tiểu. Nước tiểu của các bệnh nhân này do đó có mùi đặc biệt.

2.3.4. Các acid amin tạo α - cetoglutarat

Gồm acid glutamic, glutamin, histidin, prolin và arginin.

2.3.4.1. Glutamat và glutamin

Glutamin thủy phân tạo thành glutamat. Glutamat chuyển thành α - cetoglutarat theo 2 cách: trao đổi amin hoặc khử amin oxy hoá.

2.3.4.2. Histidin, prolin và arginin

Sự thoái hoá 2 acid amin này theo các con đường khác nhau nhưng đều dẫn đến α -cetoglutarat.

2.3.5. Các acid amin tạo acetyl CoA

Gồm threonin, glycin, serin, alanin, cystein, phenylalanin, tyrosin, tryptophan, lysin, leucin.

Ngoài 5 acid amin tạo pyruvat kể trên (Thr, Gly, Ser, Ala, Cys) tạo được acetyl CoA, còn có 5 acid amin trực tiếp tạo acetyl CoA không qua pyruvat. Đó là Phe, Tyr, Trp, Lys, Leu (Leu đã trình bày ở phần acid amin tạo succinyl CoA).

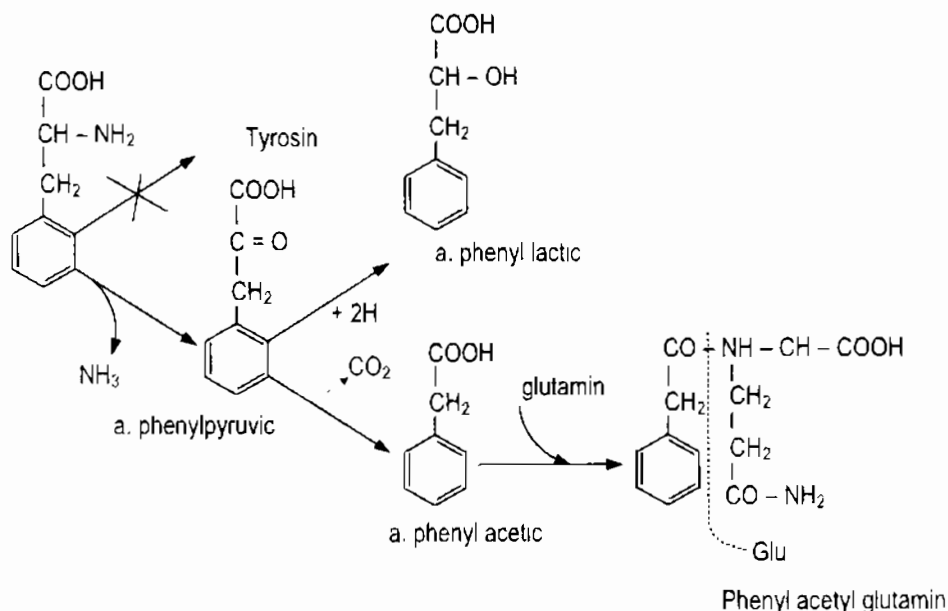
2.3.5.1. Phenylalanin và tyrosin

Phenylalanin chuyển thành tyrosin nhờ enzym phenylalanin hydroxylase có ở gan động vật có vú, không có ở các mô khác.

Tyrosin qua một loạt phản ứng chuyển thành fumarat và acetoacetat. Với β - cetothiolase xúc tác, acetoacetat chuyển thành acetyl CoA và acetat.

* Rối loạn chuyển hoá của phenylalanin và tyrosin

– Thiếu phenylalanin hydroxylase gây ra bệnh phenyl ceton niệu. Do thiếu enzym này nên phenylalanin không chuyển thành tyrosin được mà phải đi theo con đường tạo phenyl pyruvat.



Hình 3.15. Con đường tạo thành các hợp chất phenylceton

Kết quả là phenylalanin và các chất thoái hoá của nó như acid phenyl pyruvic, acid phenyl lactic, acid phenyl acetic, phenyl acetyl glutamin tăng trong máu và trong nước tiểu.

Trẻ mắc bệnh này tính tình dần dộn. Phát hiện càng sớm càng tốt và điều trị bằng một chế độ ăn giảm phenylalanin có thể ngăn ngừa tiến triển xấu của bệnh.

Đồng thời do Phe không được chuyển thành Tyr, nên cũng kèm theo sự thiếu melanin, nên bệnh nhân có tóc màu nhạt hơn so với bình thường.

– Thiếu enzym oxydase để chuyển acid para hydroxy phenyl pyruvic thành acid homogentisic (còn gọi là p. hydroxy phenyl pyruvat hydroxylase ≡ oxydase): bệnh tyrosin niệu.

Ở bệnh này, p – hydroxy phenyl pyruvat và tyrosin không chuyển hoá được, bị ứ đọng trong máu và bài xuất nhiều trong nước tiểu.

Trong trường hợp này, người ta nhận thấy sử dụng vitamin C có thể đưa sự chuyển hoá trở lại bình thường.

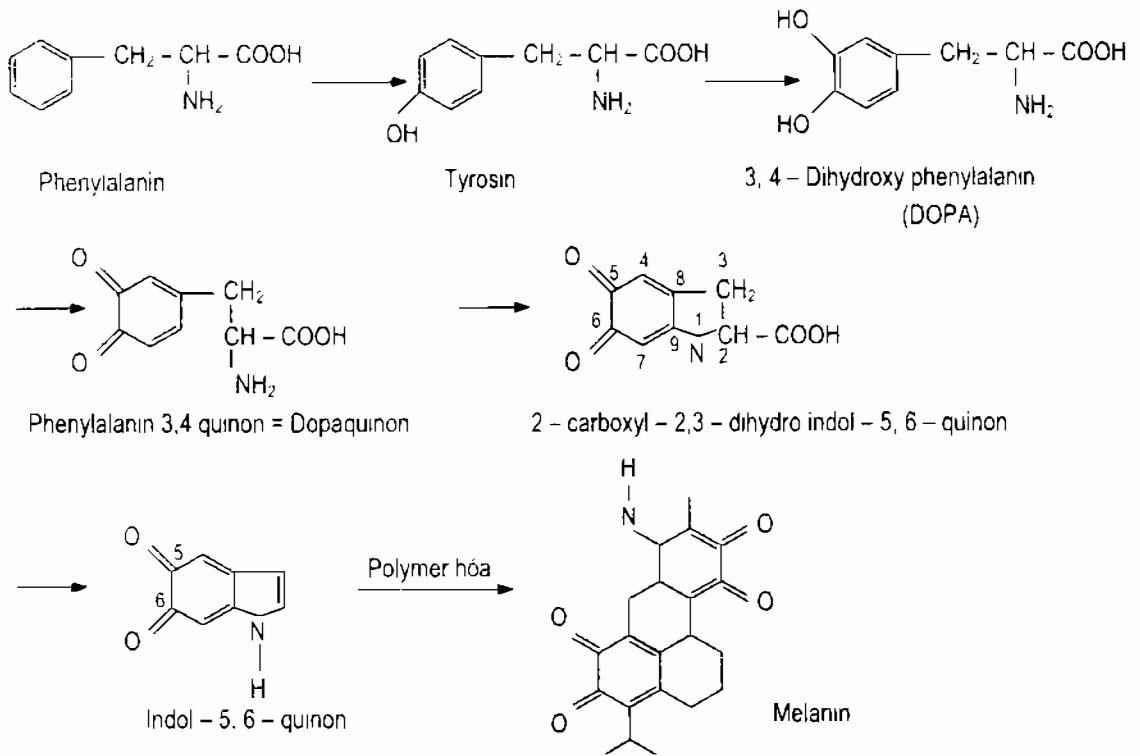
(Người ta cho rằng sự rối loạn này không phải do gen mà là do sự bất hoạt của enzym oxydase. Vitamin C nhờ tác dụng khử của nó có thể thay thế được).

- Thiếu acid homogentisic oxydase \equiv bệnh Alcapton niệu.

Là một bệnh bẩm sinh do thiếu enzym oxy hoá, acid homogentisic làm acid này không thoái hoá được, ứ đọng lại và đào thải ra nước tiểu. Acid homogentisic khi tiếp xúc với không khí sẽ bị oxy hoá cho một sắc tố màu nâu dễ nhận biết. Ở người bình thường, acid homogentisic bị oxy hoá ngay khi tạo thành cho acid acetyl acetic và không xuất hiện trong nước tiểu.

* Sự tạo thành melanin.

Melanin là một sắc tố đen có ở các vi sinh vật, thực vật, động vật và người. Ở người, melanin có ở da, tóc, lông với lượng thay đổi. Nó là những dẫn xuất của Phe và Tyr có nhân indol.



Hình 3.16. Sự tạo thành melanin

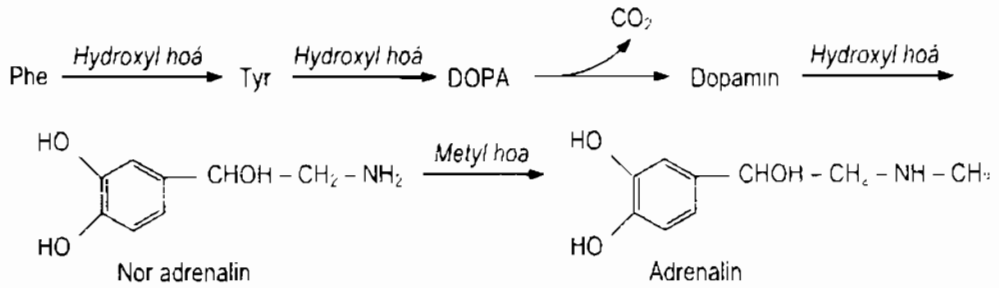
Những người không có melanin sẽ mắc bệnh bạch tạng. Đây là một bệnh bẩm sinh do thiếu một phần hoặc hoàn toàn melanin ở da, lông, tóc, con người. Nguyên nhân của bệnh là do thiếu enzym tyrosinase (xúc tác việc hydroxy hoá tyrosin thành DOPA), hoặc thiếu enzym để oxy hoá DOPA.

* Sự tạo thành các hormon giáp trạng.

Các nội tiết tố giáp trạng được tổng hợp ở tuyến giáp với tyrosin và gốc iod. Sự thiếu nội tiết tố giáp trạng T3 (3, 5, 3' triiodo thyronin) và T4 (3, 5, 3', 5' tetra iodo thyronin = thyroxin) ở thời kỳ bào thai và sau khi sinh dẫn đến một trạng thái chậm phát triển với thể lực và thần kinh. Bệnh này phổ biến ở những vùng có nhiều bệnh bướu cổ do thiếu iod.

* Sự tạo thành các catecholamin = noradrenalin và adrenalin.

Phe và Tyr là tiền chất để tổng hợp nên các catecholamin là noradrenalin và adrenalin.



Hình 3.17. Sự tạo thành các catecholamin

+ Adrenalin: giãn mạch cơ xương, tủy, cơ mạch ở da, nội tạng, ở bụng. Adrenalin cũng làm giãn cơ trơn của dạ dày, ruột, bàng quang, vi phế quản, kích thích chuyển hoá glycogen, lipid.

+ Noradrenalin: làm co mạch toàn thân gây tăng huyết áp.

2.3.5.2. Tryptophan

– Tryptophan được thoái hoá thành alanin và tạo thành acetyl CoA.

– Một trong những sản phẩm thoái hoá quan trọng của Tryp là sự chuyển Tryp thành 5 – hydroxy tryptamin (serotonin) có tác dụng co mạch, tăng huyết áp, có nhiều ở các tổ chức đường ruột, đường mật, có rất ít ở máu và tăng cao trong các hội chứng u ở ruột.

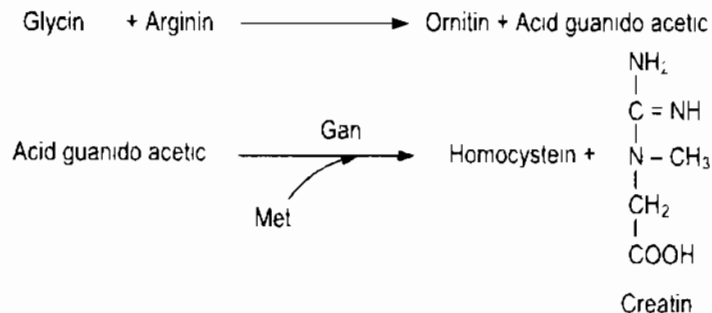
Ở đường ruột dưới tác dụng của vi khuẩn, Tryp chuyển thành một loạt sản phẩm được bài xuất theo phân và nước tiểu như indol, acid indol acetic, scatol (gây mùi đặc biệt cho phân).

2.3.5.3. Lysin

Chuyển thành acetyl CoA.

2.3.6. Sự tạo thành creatin

Được thực hiện qua hai giai đoạn:



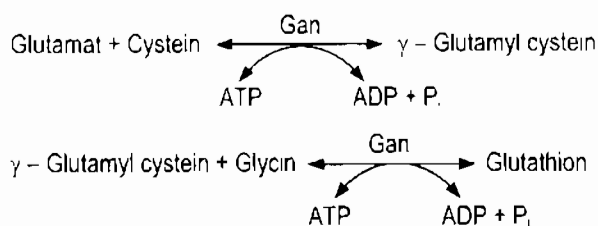
Hình 3.18. Sự tạo thành creatin

Creatin tạo thành được vận chuyển tới cơ qua máu để tạo nên creatin phosphat khi tác dụng với ATP. Đây là một dạng dự trữ năng lượng của cơ thể. Khi cần, cơ thể sẽ lấy năng lượng này bằng cách chuyển nhóm phosphat của creatin phosphat sang ADP để tạo thành ATP.

Sản phẩm khử nước của creatin là creatinin có ở trong cơ và được đào thải qua nước tiểu.

2.3.7. Sự tạo thành glutathion

Đây là một tripeptid được tổng hợp chủ yếu ở gan. Quá trình tổng hợp gồm 2 giai đoạn



Hình 3.19. Sự tạo thành glutathion

Glutathion đóng vai trò của một hệ thống oxy hoá khử (vận chuyển hydro).

3. TỔNG HỢP ACID AMIN

Các acid amin là thành phần cấu tạo của mọi protein trong cơ thể. Các sinh vật có khả năng khác nhau trong việc tổng hợp 20 loại acid amin có trong thành phần của protein.

– Thực vật bậc cao tổng hợp được tất cả các acid amin từ NH_3 , nitrit hoặc nitrat. Các cây họ đậu có thể sử dụng nitơ của khí quyển để tổng hợp các acid amin.

– Các vi sinh vật tùy theo loại có thể dùng NH_3 hoặc nitrit hay nitrat để tổng hợp tất cả các acid amin. Tuy nhiên cũng có loại vi sinh vật không tổng hợp được các acid amin mà phải cung cấp cho chúng.

– Động vật cao cấp không có khả năng tổng hợp tất cả acid amin thông thường. Một số phải được đưa vào từ thức ăn. Do đó người ta phân biệt đối với động vật cao cấp hai loại acid amin:

* Acid amin cần thiết: là những acid amin phải cung cấp từ bên ngoài vào nếu không thì cơ thể động vật không phát triển bình thường được. Đối với người đã trưởng thành, theo Rose và cộng sự thì đó là 8 acid amin: Lys, Thr, Met, Val, Leu, Ile, Phe và Trp. Hai acid amin arginin và histidin cũng là acid amin cần thiết đối với trẻ em và các súc vật non vì cơ thể chúng có thể tổng hợp được hai acid amin này nhưng không đáp ứng đủ nhu cầu trong quá trình tăng trưởng. Do đó nó được gọi là hai acid amin bán cần thiết.

* Các acid amin còn lại là những acid amin không cần thiết. Đó là những acid amin mà cơ thể người và động vật có thể tổng hợp được.

Bảng 3.1. Acid amin cần thiết và acid amin không cần thiết

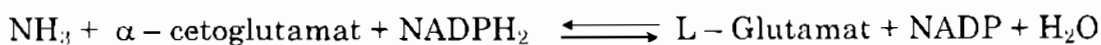
Acid amin cần thiết	Acid amin không cần thiết
Lysin	Glycin
Threonin	Alanin
Methionin	Cystein
Valin	Acid glutamic
Leucin	Glutamin
Isoleucin	Acid aspartic
Phenylalanin	Asparagin
Tryptophan	Tyrosin
Arginin (bán cần thiết)	Prolin
Histidin (bán cần thiết)	Serin

Mỗi một acid amin có một con đường tổng hợp riêng, nhưng có những điểm chung là nếu trong cơ thể có acid α – ceton tương ứng của acid amin nào thì acid α – ceton đó có thể thành acid amin tương ứng bằng cách.

– Amin hoá (ngược với phản ứng khử amin oxy hoá):

Đó là sự gắn NH_3 vào acid amin.

Ví dụ: sự tạo acid glutamic ở đa số sinh vật là do sự amin hoá acid α – cetoglutaric nhờ xúc tác của enzym L – glutamat dehydrogenase.

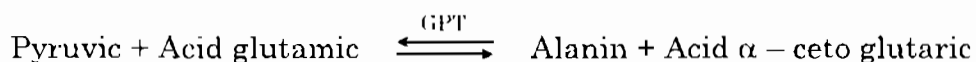


Đây là phản ứng rất quan trọng đối với sinh tổng hợp các acid amin ở nhiều loài sinh vật vì đó là con đường chủ yếu tạo nhóm acid amin α trực tiếp từ NH_3 .

Sau đó nhóm amin của acid glutamic được chuyển sang các acid α – ceton khác nhau tạo nên các acid amin tương ứng nhờ các phản ứng chuyển amin với các transaminase.

– Chuyển amin:

Các acid α – ceton thường nhận nhóm amin của acid glutamic, để tạo nên acid amin tương ứng với sự xúc tác của transaminase.



Các acid α – ceton, kể cả các acid α – ceton tương ứng với các acid amin cần thiết đều có thể biến thành acid amin tương ứng. Vì vậy có thể định nghĩa các acid amin cần thiết như sau: acid amin cần thiết là các acid amin mà cơ thể không tổng hợp được các acid α – ceton của chúng.

Cơ thể người có thể tổng hợp được 10 acid amin không cần thiết từ các acid amin khác hoặc từ sản phẩm thoái hoá acid amin glucid và lipid.

Glycin: được tổng hợp từ CO_2 và NH_3 .

Alanin: được tổng hợp từ pyruvat nhờ phản ứng chuyển amin từ glutamat

Cystein: được tổng hợp từ Met qua nhiều giai đoạn

Acid glutamic: được tổng hợp nhờ phản ứng amin hoá α -cetoglutarat.

Glutamin: được tổng hợp từ glutamat và NH_3 , xúc tác bởi glutamat synthetase.

Acid aspartic: được tổng hợp từ oxaloacetat nhờ phản ứng chuyển amin từ glutamat.

Asparagin: được tổng hợp từ aspartat và NH_3 , xúc tác bởi asparagin synthetase.

Tyrosin: được tổng hợp từ phản ứng hydroxyl hoá phenylalanin.

Prolin: được tổng hợp từ glutamat.

Serin: được tổng hợp từ glycin hoặc từ 3 – phosphoglycerat.

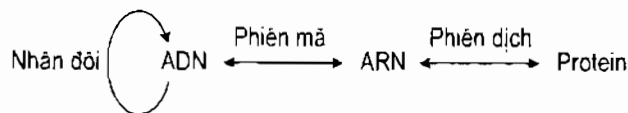
4. SINH TỔNG HỢP PROTEIN

4.1. Đại cương

Một trong những vấn đề cơ bản trong sinh học phân tử là vấn đề sinh tổng hợp protein. Protein có tính đặc hiệu rất cao và chúng quyết định cho tính đặc hiệu cho mỗi loại tế bào. Tính đặc hiệu này được truyền lại cho thế hệ sau. Điều đó có nghĩa là tế bào con có những protein đặc hiệu của tế bào mẹ.

4.2. Luận thuyết trung tâm

Năm 1958, luận thuyết trung tâm được Crick đưa ra với nội dung là thông tin di truyền được lưu giữ trong ADN (hoặc ARN ở một số virus) được truyền theo hướng ADN qua ARN rồi tới protein và không thể truyền theo hướng ngược lại.

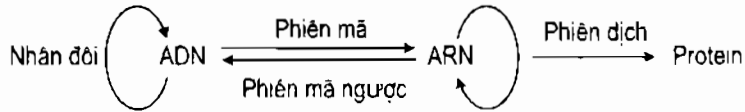


Hình 3.20a. Luận thuyết trung tâm

Ở một số virus gây ung thư, người ta phát hiện transcriptase ngược xúc tác sự tổng hợp ADN dựa trên khuôn là ARN virus, theo nguyên tắc bổ sung đôi base, tạo thành các ADN bổ sung. Các ADN này có thể nhân đôi và xen vào bộ gen của tế bào chủ gây ung thư.

Trong *E. coli* cũng phát hiện được ARN polymerase, nó phụ thuộc vào ARN (hay ARN replicase), liệu xúc tác sự tạo thành một ARN bổ sung với ARN virus mà nó bị nhiễm được dùng làm khuôn.

Do các phát hiện trên, Crick (1970) đã bổ sung luận thuyết trung tâm được trình bày trong sơ đồ (hình 3.21) sau:



Hình 3.20b. Luận thuyết trung tâm được bổ sung

4.3. Bộ ba mật mã (codon)

Mã di truyền có bốn đặc điểm sau:

Một mã gồm 3 nucleotid và được gọi là mã ba (triplet). AUG là mã mở đầu, 3 mã kết thúc là UAA, UAG, UGA.

Các mã được xếp liền nhau, ví dụ UUUUCC tương ứng Phe–Ser.

Các mã là phổ biến, giống nhau ở tất cả cơ thể sống.

Mã thoái hoá: có trên một mã ứng với một acid amin nhất định.

Các codon ở ARNm của 20 acid amin thường gặp trong phân tử protein được trình bày trong bảng 3.2 sau:

Bảng 3.2. Bảng từ điển về các bộ ba mật mã (codon)

Nucleotid thứ nhất	Nucleotid thứ hai				Nucleotid thứ ba
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	Stop	Stop*	A
	Leu	Ser	Stop	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile*	Thr	Lys	Arg*	A
	Met	Thr	Lys	Arg*	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

Chú thích:

– U: Uridin nucleotid, C: cytosin nucleotid, A: adenin nucleotid, G: guanin nucleotid.

– Stop: codon stop = mã chấm dứt sự sinh tổng hợp.

– AUG mã hoá cho Met, sử dụng như mã khởi đầu ở tế bào loài có vú và mã hoá cho Met trong phân tử protein.

* Ở ty thể loài có vú, AUA mã hoá cho Met, UGA mã hoá cho Trp, còn AGA và AGG sử dụng như codon stop.

4.4. Các yếu tố tham gia quá trình sinh tổng hợp protein

4.4.1. Vai trò của ADN

ADN là chất liệu lưu giữ thông tin di truyền. Phân tử ADN chứa đựng toàn bộ các “tín hiệu” về cấu trúc của các protein đặc hiệu của tế bào và các “tín hiệu” đó được truyền lại thế hệ sau.

Mỗi protein ứng với một đoạn của phân tử ADN, trong đó mỗi một acid amin được mã hoá bằng một bộ ba mononucleotid gọi là bộ ba mật mã (codon). Thứ tự của các acid amin trong chuỗi polypeptid, ứng với thứ tự các bộ ba mononucleotid trong chuỗi ADN.

ADN có hai hướng hoạt động:

Hướng thứ 1: là sự nhân đôi hay tái bản ADN xảy ra ở nhân tế bào khi phân chia.

Hướng thứ 2: là điều khiển quá trình sinh tổng hợp protein thông qua sự sinh tổng hợp.

ARNm (ARN thông tin): mới đầu ARNm được sinh tổng hợp trên khuôn mẫu là một sợi ADN. Các thông tin từ ADN được chuyển sang ARNm và quá trình này gọi là sự phiên mã hay sự sao chép. Sau đó ARNm được dùng làm khuôn mẫu cho sự sinh tổng hợp protein. Đó là quá trình phiên dịch.



4.4.2. Vai trò của ARN thông tin (ARNm)

ARNm chính là chất trung gian chuyển thông tin từ ADN đến chuỗi polypeptid. Với nguyên liệu là các mononucleotid tương ứng, enzym xúc tác ARN polymerase phụ thuộc ADN, ARNm được sinh tổng hợp dựa trên khuôn mẫu là một sợi ADN. Sự sinh tổng hợp này tuân theo quy luật đôi base để tạo nên phân tử lai ARNm – ADN. Đó là quá trình phiên mã.

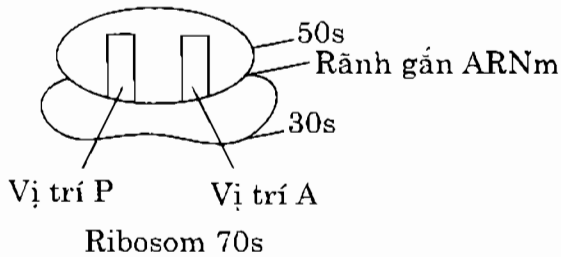
Như vậy các thông tin ở ADN về cấu trúc của protein nhất định nào đó đã được chuyển sang ARNm và ARNm, được coi như “bản sao” của một khúc ADN tương ứng. Sau khi được sinh tổng hợp xong, ARNm được tách khỏi phân tử lai và ra tế bào chất để đi đến ribosom là nơi xảy ra quá trình sinh tổng hợp protein. ARNm chứa khoảng 5% tổng số ARN của tế bào.

Ribosom là những tiểu thể ribonucleoprotein có thể ở trạng thái tự do trong tế bào chất hay dính vào màng của lưới nội sinh chất. Ribosom của tế bào không nhân nhỏ hơn tế bào có nhân.

Ribosom gồm 2 bán đơn vị có hằng số lắng khác nhau.

Ở tế bào không nhân (vi khuẩn):

Ribosom là tiểu thể có hằng số lắng 70s gồm hai bán đơn vị 50s và 30s có thể ở dạng tự do hay kết hợp thành ribosom 70s.



Ribosom 50s có hai vị trí:

+ A là nơi tiếp nhận aminoacyl-ARNt.

+ P là nơi tiếp nhận peptidyl-ARNt.

Ribosom 30s có khả năng gắn ARNm.

Ở tế bào có nhân:

Ribosom là tiểu thể có hằng số lắng 80s gồm hai bán đơn vị 60s và 40s, có thể phân ly hoặc kết hợp lại với nhau.

Polysom:

Trong quá trình tổng hợp protein, nhiều ribosom gắn trên cùng một phân tử ARNm tạo nên polyribosom hay còn gọi là polysom.



Hình 3.22. Sự tạo thành đồng thời các chuỗi polypeptid giống nhau của polysom

Nhiều chuỗi polypeptid giống nhau có thể được tạo thành liên tiếp từ một ARNm bởi các ribosom của polysom.

4.4.5. Vai trò của enzym

Hai enzym quan trọng là:

Aminoacyl – ARNt synthetase xúc tác việc tạo thành phức hợp aminoacyl – ARNt (aa – ARNt). Enzym này có tính đặc hiệu cao với cả acid amin lẫn ARNt tương ứng. Tính đặc hiệu của ARNt cao hơn với các acid amin. Đã thu được hầu hết các aminoacyl – ARNt synthetase dưới dạng tinh khiết.

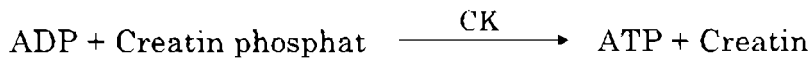
Peptidyl transferase: có ở bán đơn vị lớn của ribosom, xúc tác phản ứng tạo thành liên kết peptid trong quá trình tổng hợp protein.

4.4.6. Vai trò của năng lượng và các ion

GTP cung cấp năng lượng cho sự chuyển vị (peptid – ARNt ở vị trí A sang vị trí P ở ribosom); cần cho việc gắn formyl – methionin (f – Met) và aminoacyl – ARNt vào ribosom.

ATP cung cấp năng lượng cho sự sinh tổng hợp aa – ARNt.

Creatin phosphat cần cho sự tái tạo ATP nhờ sự xúc tác của creatinkinase (CK).



Mg⁺⁺: 5 – 10 mM cần cho sự gắn f – Met hay Met (ở tế bào có nhân); aa – ARNt và ARNm vào ribosom, làm ổn định ribosom.

4.4.7. Vai trò của các yếu tố mở đầu, kéo dài và kết thúc

Yếu tố mở đầu IF (Initiation factor): cần cho sự gắn f – Met – ARNt (hay Met – ARNt ở tế bào có nhân) vào ribosom.

Yếu tố kéo dài EF (Elongation factor): tạo phức hợp với GTP và aa – ARNt; cần cho sự gắn aa – ARNt vào ribosom.

– Yếu tố kết thúc RF (Release factor): chấm dứt sự sinh tổng hợp protein và tách chuỗi polypeptid ra khỏi ribosom.

4.4.8. Nguyên liệu cho sự sinh tổng hợp: 20 acid amin

4.5. Sinh tổng hợp protein = Sự phiên dịch

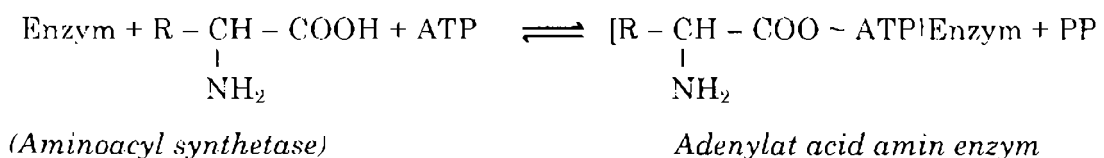
4.5.1. Cơ chế

Chính ribosom là nơi phiên dịch ARNm thành chuỗi polypeptid, vì ở nơi đây các acid amin được ráp lại với nhau theo trình tự của codon của ARNm.

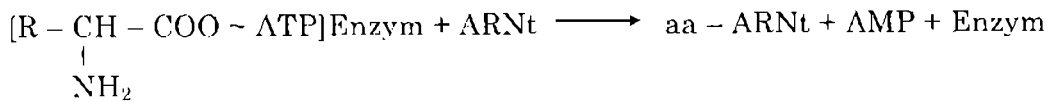
4.5.1.1. Kích hoạt acid amin

Trước khi sinh tổng hợp, acid amin được phiên mã trong nhân và ở tế bào chất thì acid amin được kích hoạt. Sự kích hoạt gồm hai giai đoạn:

– Acid amin phối hợp với adenin tạo thành adenylat – acid amin – enzyme và pyrophosphat (PP).



– Sau đó, acid amin được chuyển sang ARNt ở 3'OH chuyên biệt, tạo thành aminoacyl ARNt (aa – ARNt).



4.5.1.2. Sự sinh tổng hợp

Enzym aminoacyl – ARNt synthetase gắn acid amin vào ARNt rất chuyên biệt. ARNt chứa ở đầu kia một codon bổ sung với một codon của ARNm. Như thế acid amin sẽ được đặt theo một thứ tự được ấn định bởi ARNm giữ nhiệm vụ như một cái khuôn.

Sự định vị của aa – ARNt thực hiện trên vị trí “P” (Peptidyl) và “A” (Aminoacyl) ở trên bán đơn vị 50s (hay 60s ở tế bào có nhân). Chính ribosom xúc tác thành lập liên kết peptid giữa các acid amin.

4.5.2. Sự sinh tổng hợp protein ở tế bào không nhân (prokaryot)

Có ba giai đoạn: khởi đầu, kéo dài và kết thúc.

4.5.2.1. Sự khởi đầu

a) Gắn ARNm vào 30s

Hai bán đơn vị 30s và 50s ở dạng riêng lẻ trong tế bào chất. Khi bắt đầu sự sinh tổng hợp ARNm gắn vào 30s từ đầu 5' nơi có codon AUG (mã khởi đầu) với sự hỗ trợ của yếu tố khởi đầu IF3 để có phức chất 30s – ARNm – IF3.

b) Gắn acid amin đầu tiên

Yếu tố IF2, GTP và một aa – ARNt sẽ nối với phức chất trên. Ở tế bào không nhân, acid amin đầu tiên là formyl methionin (f – Met) (N – amin của methionin bị formyl hoá). Aminoacyl – ARNt1 (nghĩa là formyl – methionin – ARNt) sẽ gắn vào vị trí P của 30s. anticodon nằm ngay với codon khởi đầu AUG.

c) Gắn ribosom 50s

Sau đó IF₁ gắn vào phức chất để cho 50s phối hợp với 30s với sự phóng thích IF₃. Sau đó, GTP được phân giải thành GDP + Pi cùng với sự phóng thích IF₁ và IF₂.

Như thế ta có phức chất khởi đầu 70s gồm: Ribosom 70s + ARNm + f–Met–ARNt trên vị trí P.

4.5.2.2. Sự kéo dài

Sau khi thành lập phức chất khởi đầu, 70s sẽ bắt đầu sự kéo dài bằng cách thêm vào từng một các acid amin, gắn bằng đầu N – amin và đi đến acid amin cuối cùng có nhóm –COOH tự do. Sự thêm vào một acid amin gồm ba pha liên tục và sẽ lặp lại bao nhiêu lần nếu có bao nhiêu acid amin trong chuỗi polypeptid được tổng hợp.

a) Sự cố định aa – ARN_{t2}

Sự cố định của aa – ARN_{t2} thực hiện trên vị trí A của ribosom, anticodon của nó nằm ngay codon thứ 2 của ARNm. Yếu tố EF – Tu và EF – Ts và GTP cần thiết cho pha này. Sau đó GTP phân giải và có sự phóng thích EF – Tu và EF – Ts.

b) Sự thành lập liên kết peptid

Liên kết peptid nối liền – COOH của f – Met và N – amin của aa – ARN_{t2} được xúc tác bởi peptidyl transferase của 50s với sự phóng thích EF – Tu và EF – Ts. Sau phản ứng này, vị trí A có ARN_{t2} của acid amin thứ hai nối liền với f – Met: acid amin đầu tiên (f – Met) tách khỏi ARN_{t1}. ARN_{t2} mang acid amin thứ hai và f – Met (chuỗi peptid) được gọi là peptidyl – ARN_{t2}. Vị trí P vẫn còn ARN_{t1}.

c) Sự hoán vị

Yếu tố EF – G (G=GTPase) và GTP cần thiết cho sự hoán vị.

ARN_{t1} của f – Met rời khỏi ribosom với sự phóng thích GDP và EF – G. Peptidyl – ARN_t hoán vị từ A sang P một lần với sự xô dịch một codon của ARNm do sự di chuyển của ribosom.

Một chu kỳ phản ứng mới bắt đầu: cố định aa – ARN_{t1} trên A; thành lập liên kết peptid thứ 2, hoán vị và lặp lại... Ribosom phiên dịch ARNm theo chiều từ 5' → 3'.

4.5.2.3. Sự kết thúc

– Sự sinh tổng hợp chấm dứt khi ribosom nhận biết codon stop. Codon này tùy loại ARNm có thể là UAA, UAG hay UGA ở đầu 3'.

– Để cho ribosom nhận diện codon stop, cần có yếu tố R (Releasing factor); R₁ nhận UAA và UAG, R₂ nhận UAA và UGA.

– Sau khi hoán vị lần cuối cùng qua P, peptidyl – ARNt bị thủy phân bởi peptidyl transferase (tác động như một hydrolase) được kích hoạt bởi R. Liên kết bị cắt, dây polypeptid ra khỏi ARNtn phóng thích vào tế bào chất và ARNtn rời khỏi ribosom, đồng thời ribosom rời khỏi ARNm và phân ly thành 30s và 50s.

– Trong sự phiên dịch, ribosom di chuyển theo chiều dài của ARNm. Ribosom kéo theo với nó chuỗi polypeptid đang kéo dài và khi sự sinh tổng hợp chấm dứt, ribosom tách khỏi ARNm cùng một lúc với chuỗi polypeptid được phóng thích. Ở *Colibacille*, thời gian sinh tổng hợp nối 15 – 30 giây cho một chuỗi polypeptid 150 acid amin.

– Một phân tử ARNm có thể được phiên dịch cùng một lúc bởi nhiều ribosom: đó là sự phối hợp theo chiều dài của ARNm của nhiều ribosom gọi là polysom. Kích thước của polysom tùy thuộc vào chiều dài của ARNm. Trung bình người ta tính cứ một ribosom cho 80 mononucleotid, vậy tương ứng có từ 5–6 ribosom cho một ARNm dùng làm khuôn để tổng hợp một chuỗi 150 acid amin.

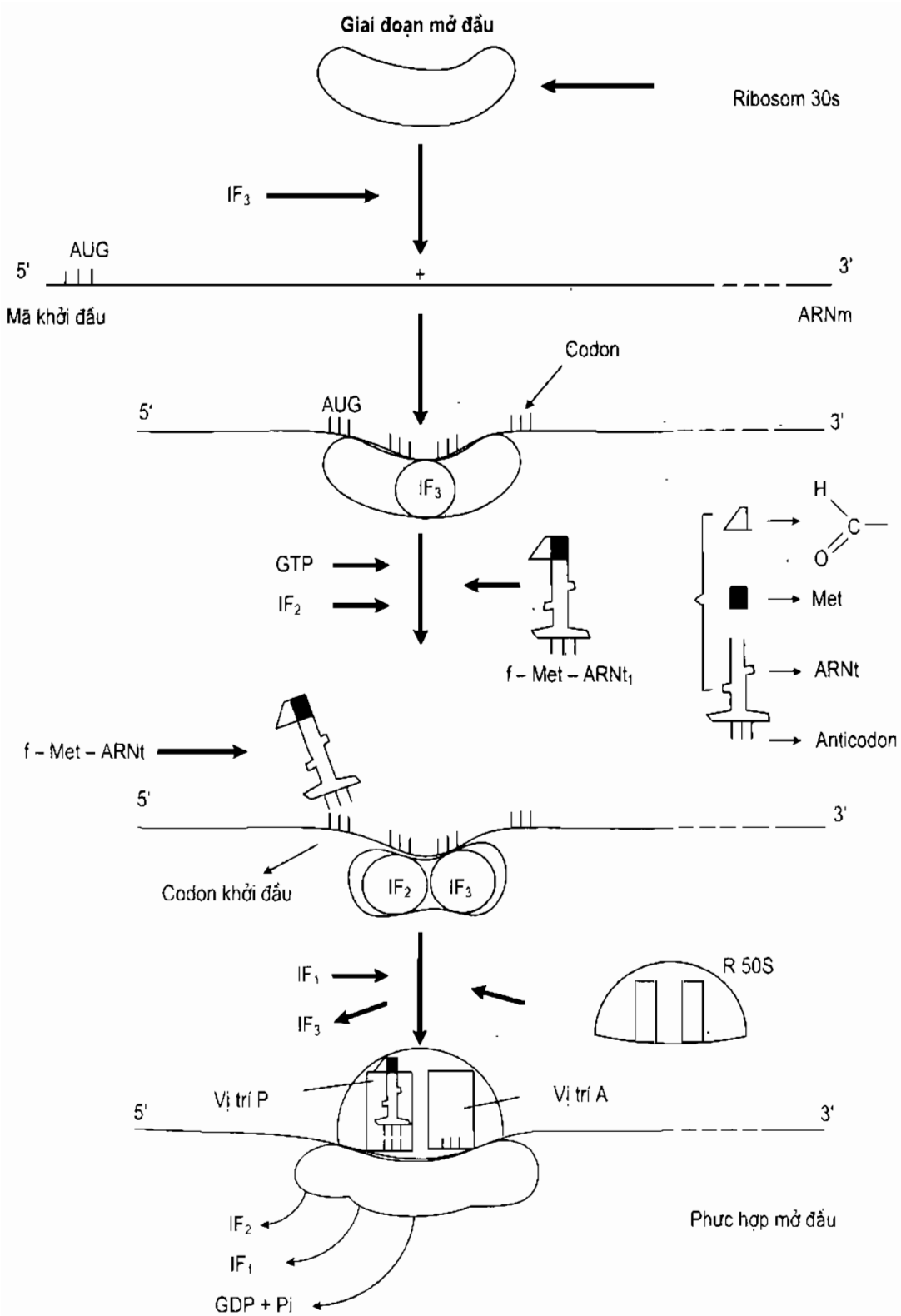
4.5.2.4. Hậu phiên dịch

Chuỗi polypeptid sau khi tách khỏi ribosom có acid amin ở đầu amin tận là formyl Met. Dưới tác dụng của deformylase, nhóm formyl tách khỏi chuỗi polypeptid và chuỗi polypeptid có đầu amin tận là Met. Hoặc có thể Met tiếp tục bị tách khỏi chuỗi polypeptid nhờ methionyl – aminopeptidase.

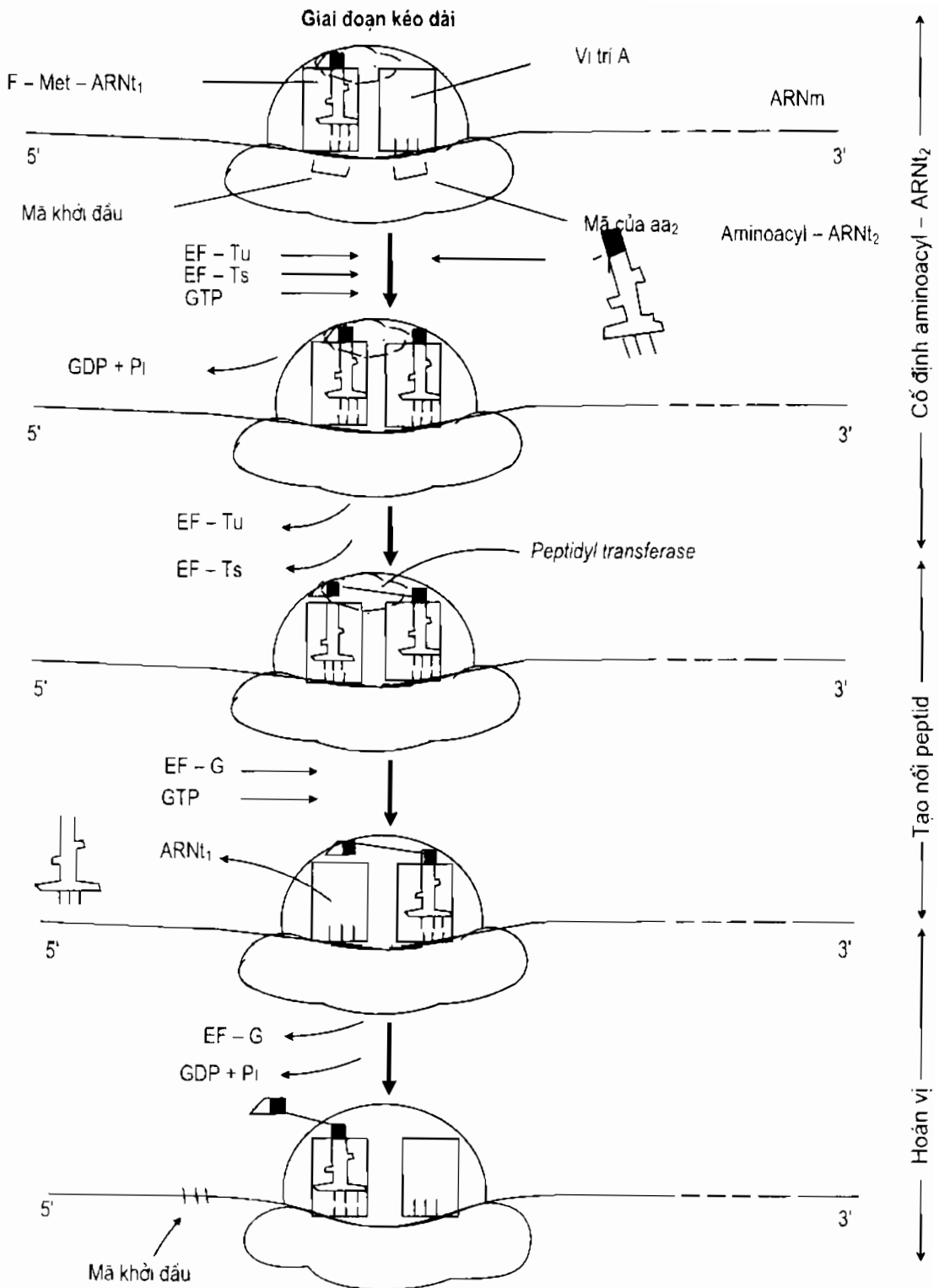
Chuỗi polypeptid vừa tổng hợp là cấu trúc bậc I của protein. Tính chất sinh lý của protein (dù là enzym hay protein cấu trúc) thì tùy thuộc vào cấu trúc bậc II (sự gấp chuỗi polypeptid bởi các liên kết không đồng hoá trị – liên kết hydro) và nhất là cấu trúc bậc III (liên kết đồng hoá trị khác với liên kết peptid – liên kết disulfur hoặc liên kết khử nước) và có thể là cấu trúc bậc IV (sự phối hợp của các bán đơn vị).

Sự gấp chuỗi polypeptid để thành dạng có tính chất sinh lý là một diễn tiến tự nhiên. Cấu trúc bậc I nghĩa là thứ tự của các acid amin của chuỗi polypeptid sẽ ấn định kiểu gấp của protein.

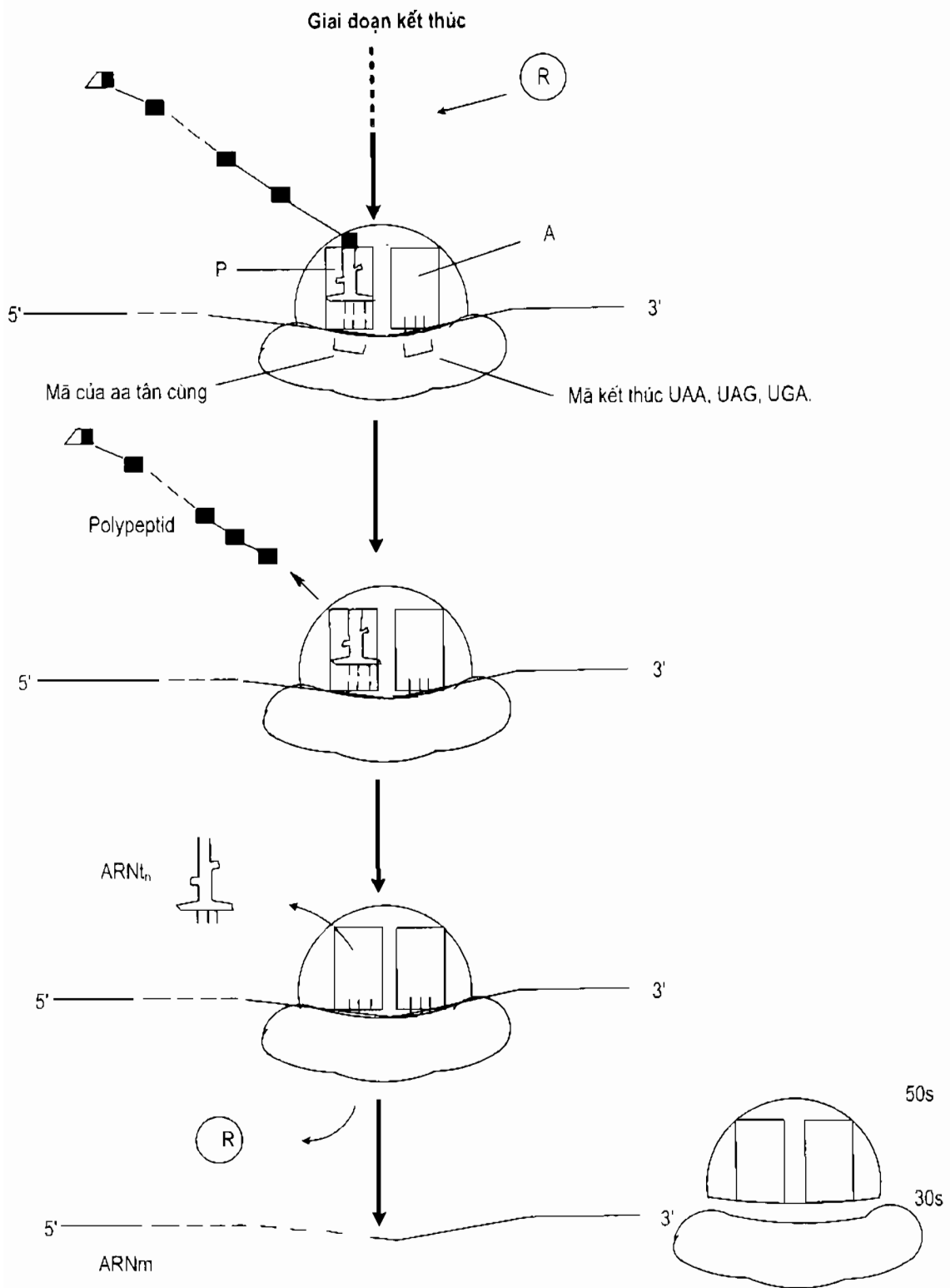
Khi đã được sinh tổng hợp xong thì protein không còn chịu ảnh hưởng của gen trong sự gấp.



Hình 3.23. Giai đoạn mở đầu của quá trình sinh tổng hợp protein ở tế bào không nhân (prokaryot)



Hình 3.24. Giai đoạn kéo dài của quá trình sinh tổng hợp protein ở tế bào không nhân (prokaryot)



Hình 3.25. Giai đoạn kết thúc của quá trình sinh tổng hợp protein ở tế bào không nhân (prokaryot)

4.5.3. Sinh tổng hợp protein ở tế bào có nhân (eukaryot)

4.5.3.1. So sánh với sinh tổng hợp ở tế bào không nhân

So sánh giữa hai quá trình sinh tổng hợp cho ta sự hiểu biết về tác động của các chất kháng vi sinh.

Về mặt cơ bản, diễn tiến giống nhau nhưng có sự khác nhau về các yếu tố tham gia.

Ribosom của tế bào có nhân là 80s gồm 40s và 60s.

Sự khởi đầu cần AUG hay GUG và methionin chứ không phải f – Met.

Ở tế bào có nhân có hai loại ARNt cho Met: một cho Met khởi đầu và một cho Met AUG.

– Met – ARNt có thể formyl hoá để thay thế f – Met – ARNt ở tế bào không nhân. Formyl – Met – ARNt có thể khởi mào sinh tổng hợp protein ở vài tế bào có nhân.

Sự thành lập phức chất khởi đầu cần 3 protein F_1 , F_2 , F_3 như IF_1 , IF_2 , IF_3 .

– Sự kéo dài: tương tự như ở tế bào không nhân. Peptidyl transferase ở 60s và yếu tố T_1 giống như EF – T ở tế bào không nhân, nhưng không phân chia thành T_u và T_s . T_u và T_s có thể thế T_1 ở tế bào có nhân, nhưng T_1 không thể thế được T_u và T_s . T_2 giống như yếu tố G ở tế bào không nhân. T_2 chỉ có chức năng ở 80s và G thì ở 70s.

– Sự chấm dứt: tương tự như ở tế bào không nhân.

Đó là sinh tổng hợp trong tế bào chất.

4.5.3.2. Sinh tổng hợp protein ở ty thể (tế bào có nhân)

Giống như ở tế bào không nhân vì ribosom của ty thể là 70s.

4.5.4. Một số tác nhân ảnh hưởng đến sinh tổng hợp protein

4.5.4.1. Các chất kháng sinh: có thể chia làm ba loại dựa theo cơ chế tác động trên sự sinh tổng hợp protein.

a) Kháng sinh tác động trên sự biến dưỡng của acid nucleic

Rifampin ức chế ARN polymerase phụ thuộc ADN làm ngăn chặn sự khởi đầu sinh tổng hợp ARNm (nhưng không ngăn chặn sự kéo dài). Rifampin không ảnh hưởng trên ARN polymerase của tế bào thú, do đó không ảnh hưởng trên sinh tổng hợp ARNm ở động vật. Nhưng rifampin có thể ức chế sinh tổng hợp ARNm ở ty thể loài có vú khi nồng độ thuốc cao hơn so với nồng độ cần thiết để ức chế enzym của vi khuẩn. Rifampin là một chất diệt khuẩn.

b) Kháng sinh tác động do sự kết hợp với bán đơn vị 30s và gây sự tích tụ phức chất khởi đầu của sinh tổng hợp protein do đọc sai lâm mã của ARNm và tạo ra những polypeptid bất bình thường.

Gồm có nhóm kháng sinh aminoglycosid. Đây là những chất diệt khuẩn gồm: gentamycin, tobramycin, amikacin, kanamycin, streptomycin, neomycin.

– Nơi tác động chủ yếu của nhóm này trong tế bào là bán đơn vị 30s làm tích tụ phức chất khởi đầu.

– Còn có khả năng tạo ra sự đọc sai mã di truyền của ARNm do đó các acid amin không đúng sẽ gắn vào chuỗi polypeptid đang sinh tổng hợp.

Thường các kháng sinh làm ảnh hưởng đến quá trình sinh tổng hợp protein là các chất kìm khuẩn, nhưng nhóm aminoglycosid lại là chất diệt khuẩn. Điều này có thể là do ái lực cao của chúng đối với ribosom hoặc có thể là do tác động thứ cấp của chúng trên vỏ tế bào.

c) Kháng sinh tác động trên chức năng của ribosom vi khuẩn gây ức chế thuận nghịch quá trình sinh tổng hợp protein. Những chất kìm khuẩn này gồm: cloramphenicol; tetracyclin.

Kháng sinh nhóm macrolid: erythromycin, lincomycin, clindamycin.

– Cloramphenicol:

Tác động chủ yếu bằng cách kết hợp thuận nghịch với bán đơn vị 50s (nơi tác động gần với nơi tác động của kháng sinh loại macrolid và clindamycin). Điều này ngăn chặn sự thành lập liên kết peptid ở ribosom.

Cloramphenicol cũng có thể ức chế sinh tổng hợp protein ở ty thể loài có vú, có lẽ bởi vì ribosom trong ty thể loài này tương tự ribosom vi khuẩn là 70s.

Tế bào sinh hồng cầu ở loài có vú dường như đặc biệt nhạy cảm với cloramphenicol.

– Tetracyclin:

Ngăn chặn sinh tổng hợp protein do nó gắn chuyên biệt vào 30s giống như aminoglycosid. Nó ngăn chặn aa – ARNt tới nơi tiếp nhận trên phức hợp ARNm–ribosom. Điều này làm ngăn chặn sự kéo dài. Tetracyclin cũng làm ảnh hưởng đến sinh tổng hợp protein ở tế bào sinh vật có vú ở nồng độ cao.

– Erythromycin:

Erythromycin và các kháng sinh loại macrolid khác ngăn chặn sinh tổng hợp protein bằng cách phối hợp với bán đơn vị 50s của vi khuẩn nhạy cảm. Erythromycin có thể ngăn chặn sự cố định của chloramphenicol (cũng tác động trên 50s).

– Lincomycin và clindamycin:

Cố định ở bán đơn vị 50s và ức chế sinh tổng hợp protein. Mặc dù clindamycin, erythromycin, lincomycin, chloramphenicol không có cấu trúc tương tự (không kể lincomycin và clindamycin có cấu trúc tương tự), chúng đều tác động cùng một nơi và sự cố định của kháng sinh này trên ribosom sẽ ngăn chặn sự cố định của kháng

sinh khác. Erythromycin ngăn chặn sự cố định của chloramphenicol và đẩy lincomycin (hay clindamycin) ra khỏi phức chất 50s – Lincomycin. Do đó không nên phối hợp erythromycin với chloramphenicol, erythromycin với lincomycin.

4.5.4.2. Một số chất khác

– Emetin (alcaloid): ức chế sự gắn acid amin – ARNt.

– Độc tố của vi khuẩn bạch hầu khử hoạt T_2 của tế bào có nhân.

– Abrin và Ricin (protein thực vật): ức chế sinh tổng hợp ở ribosom ở tế bào có nhân bằng cách làm mất hoạt tính bán đơn vị 60s và ngăn chặn sự kéo dài. Tuy nhiên có một số bằng chứng chứng tỏ protein thực vật này độc đối với tế bào ung thư hơn tế bào thường.

– Puromycin: cấu tạo tương tự như Tyrosinyl – ARNt, tạo thành peptidyl – puromycin theo cơ chế cạnh tranh và tách rời khỏi ribosom, làm ngừng sự kéo dài chuỗi polypeptid. Puromycin tác động ức chế sinh tổng hợp protein ở cả tế bào có nhân và không nhân.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Bộ môn Hoá sinh – Trường Đại học Y Hà Nội. *Hoá sinh*. NXB Y học Hà Nội, 2001.
2. Bộ môn Hoá sinh. Trường Đại học Y – Dược TPHCM. *Hoá sinh Y học*. NXB Y học. TP HCM, 2003.
3. Bộ Y tế, Vụ Khoa học và Đào tạo. *Hoá sinh học*. NXB Y học Hà Nội, 2005.
4. R.K. Murray, D.K. Granner, V.W. Rodwell – *Harper's Illustrated Biochemistry*. 27th edition – Lange Medical Books/McGraw – Hill, 2006.
5. F. Percheron, R. Perlès, M.J. Foglietti. *Biochimie structurale et métabolique, Tome 1*. Masson, 1992.
6. Bộ Y tế. *Sinh học phân tử*. NXB Giáo dục, 2007.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn một câu trả lời đúng nhất trong các câu từ 1 đến 10

1. Carboxypeptidase không hoạt động nếu acid amin tận cùng là:
 - a. Phenylalanin
 - b. Tyrosin
 - c. Histidin
 - d. Cả 3 câu trên đều sai

2. Quá trình hấp thu của các L – acid amin qua thành ruột:
 - a. Là một quá trình khuếch tán đơn thuần.
 - b. Là một quá trình vận chuyển tích cực cần ATP cung cấp năng lượng.
 - c. Là hiện tượng khuếch tán đơn thuần hoặc vận chuyển tích cực phụ thuộc vào nồng độ của acid amin đó trong máu.
 - d. Cả ba câu trên đều sai.
3. Quá trình khử amin của acid amin α ở cơ thể động vật bao giờ cũng là:
 - a. Quá trình khử amin nội phân tử.
 - b. Quá trình khử amin thủy phân.
 - c. Quá trình khử amin oxy hoá.
 - d. Gồm cả 3 quá trình trên.
4. Trong chu trình urê phản ứng tạo carbamyl phosphat xảy ra ở:
 - a. Ty thể tế bào gan.
 - b. Ty thể tế bào gan và thận.
 - c. Tế bào chất.
 - d. Cả 3 đều sai.
5. Trong chu trình urê, acid aspartic giữ vai trò:
 - a. Trung gian chuyển vận nhóm carboxyl.
 - b. Trung gian chuyển vận nhóm NH_2 .
 - c. Cung cấp nhóm NH_2 cho acid α ceto glutaric.
 - d. Cả 3 câu trên đều sai.
6. Sự tổng hợp glutamin trong cơ thể cần:
 - a. Glutamin synthetase xúc tác và GTP cung cấp năng lượng.
 - b. Glutamin synthetase xúc tác và ATP cung cấp năng lượng.
 - c. Glutaminase xúc tác và GTP cung cấp năng lượng.
 - d. Glutaminase xúc tác và ATP cung cấp năng lượng.
7. Ở chim và loài bò sát:
 - a. NH_2 được tổng hợp thành acid uric và đào thải.
 - b. NH_3 được đào thải trực tiếp vào môi trường.
 - c. NH_2 được tổng hợp urê rồi đào thải.
 - d. NH_3 được dùng để tổng hợp các muối NH_4^+ để đào thải.

8. Pepsin đặc hiệu với những liên kết peptid:
- Trong đó có gốc NH_2 của acid amin có nhân thơm.
 - Trong đó có gốc COOH của acid amin có nhân thơm.
 - Trong đó có gốc NH_2 của acid amin có dị vòng.
 - Cả 3 câu trên đều sai.
9. Trong chu trình urê, arginin được thủy phân dưới tác dụng của arginase thành:
- Ornitin và urê.
 - Ornitin và acid aspartic.
 - Ornitin và citrulin.
 - Cả 3 câu trên đều sai.
10. Homocystein niệu là một bệnh di truyền do thiếu enzym
- Cystathionin hydroxylase.
 - Cystathionin synthetase.
 - Homocystein synthetase.
 - Cả 3 câu trên đều sai.

Phân biệt đúng, sai trong các câu sau bằng cách tích (✓) vào cột Đ cho câu đúng, vào cột S cho câu sai

TT	Nội dung	Đ	S
11	Amino peptidase hoạt động trong môi trường kiềm thủy phân các liên kết peptid có gốc NH_2 tự do ở tận cùng.		
12	Trypsin đặc hiệu với những liên kết peptid trong đó có gốc NH_2 của acid amin có nhân thơm.		
13	Các amin tạo thành do quá trình khử carboxyl lại bị khử amin oxy hoá nhờ các transaminase để tạo thành NH_3 và aldehyd.		
14	Bệnh alcapton niệu có thể nhận biết dễ dàng do acid homogentisic khi tiếp xúc với không khí sẽ cho một sắc tố nâu.		
15	Các acid α – ceton, kể cả các acid α – ceton tương ứng với các acid amin cần thiết đều có thể biến thành các acid amin tương ứng nhờ sự trao đổi amin.		
16	So với các phản ứng khử amin oxy hoá khác thì phản ứng khử amin oxy hoá của acid glutamic là phản ứng không thuận nghịch.		

17	Chymotrypsin hoạt động mạnh nhất ở pH = 8 thủy phân các liên kết peptid có dạng Tyrosin – CO – NH –.		
18	Urê huyết giảm trong các bệnh viêm thận mạn tính, viêm thận cấp.		
19	Ở não có một decarboxylase hoạt động mạnh khử carboxyl của acid glutamic tạo thành acid α cetoglutaric.		
20	Quá trình thoái hoá methionin cũng là quá trình tạo serin trong cơ thể.		
21	Glycin được tổng hợp từ CO ₂ và NH ₃ .		
22	Glutamin được tổng hợp từ glutamat và NH ₃ , xúc tác bởi glutamat synthetase.		
23	Trong sinh tổng hợp protein ở tế bào không nhân, ba codon stop là UAA, UAG, UGA.		
24	Peptidyl transferase có ở bán đơn vị lớn của ribosom, xúc tác phản ứng tạo thành liên kết peptid trong quá trình tổng hợp protein.		
25	Khi đã được sinh tổng hợp xong thì protein vẫn còn chịu ảnh hưởng của gen trong sự gấp.		
26	Ribosom của tế bào có nhân là 80s gồm 30s và 60s.		
27	Sinh tổng hợp protein ở ty thể tế bào có nhân giống như ở tế bào chất tế bào có nhân.		
28	Sự khởi đầu trong sinh tổng hợp protein ở tế bào có nhân cần AUG hay GUG và methionin chứ không phải f – Met.		
29	Ở tế bào có nhân có 2 loại ARNt cho Met: một cho Met khởi đầu và một cho Met AUG.		
30	Puromycin chỉ tác động ức chế sinh tổng hợp protein ở không nhân.		

Điền vào chỗ trống của các câu sau

31. Các transaminase có coenzym là
32. Chu trình urê cần tổng cộng..... để cung cấp năng lượng.
33. Có thể điều trị sớm bệnh Homocystein niệu bằng..... liều cao, một chế độ ăn tăng..... và giảm.....
34. Tryptophan là tiền chất để tổng hợp nên các catecholamin.

35. Giai đoạn chuyển citrulin thành arginin chỉ xảy ra ở.....
36. Glutamin là dạng vận chuyển không độc của..... trong máu.
37. Trong chu trình urê, arginosuccinic tách thành arginin và acid fumaric dưới sự xúc tác của.....
38. Trong sự sinh tổng hợp protein ở tế bào không nhân, chuỗi polypeptid sau khi tách khỏi ribosom có acid amin ở đầu amin tận là
39. Sau khi sinh tổng hợp xong, sự gấp chuỗi polypeptid để thành dạng có tính chất sinh lý là một diễn tiến.....
40. Độc tố của vi khuẩn bạch hầu khử hoạt..... của tế bào có nhân.

CÂU HỎI NGHIÊN CỨU BÀI HỌC

1. Trình bày các vị trí tác động của các endopeptidase và exopeptidase.
2. Giải thích sự liên quan mật thiết giữa phản ứng trao đổi amin và sự khử amin oxy hoá trong quá trình khử amin của các acid amin.
3. Trình bày bằng sơ đồ các giai đoạn của chu trình urê.
4. Trình bày được sự liên quan giữa chu trình acid citric và chu trình urê
5. Trình bày được nguyên tắc chung để tổng hợp acid amin.
6. Mô tả một cách tổng quát ba giai đoạn của sự sinh tổng hợp protein ở ribosom của tế bào không nhân. So sánh hai quá trình sinh tổng hợp protein ở tế bào không nhân và tế bào có nhân

Chương 4

CHUYỂN HOÁ HEMOGLOBIN

MỤC TIÊU

1. Trình bày và giải thích được tiến trình và cơ chế của quá trình sinh tổng hợp hemoglobin.
2. Trình bày và giải thích được tiến trình và cơ chế của quá trình thoái hoá hemoglobin.
3. Nêu và giải thích được những bệnh lý gây ra do rối loạn chuyển hoá hemoglobin.

1. SINH TỔNG HỢP HEMOGLOBIN

1.1. Sinh tổng hợp hem

Hem có cấu trúc gồm nhân protoporphyrin III kết hợp với Fe^{2+} .

Sự tổng hợp hem xảy ra trong hầu hết tế bào ngoại trừ hồng cầu trưởng thành vì không có ty thể. Khoảng 85% sự tổng hợp hem xảy ra ở tế bào tiền hồng cầu trong tủy xương.

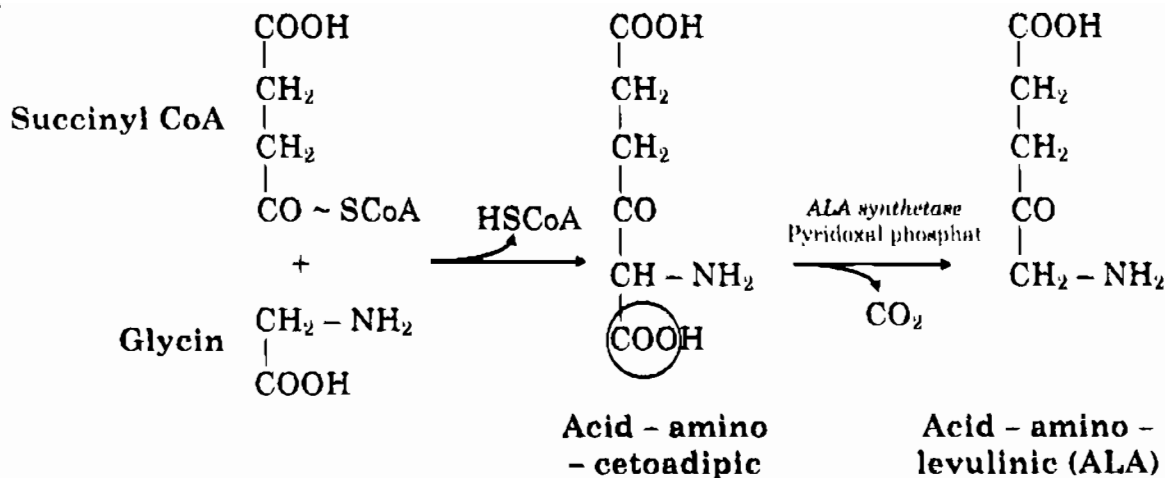
1.1.1. Tổng hợp nhân protoporphyrin III

Hai nguyên liệu khởi đầu cho quá trình tổng hợp nhân porphyrin từ đó tạo hem là succinyl CoA và glycin. Succinyl CoA là một chất trung gian của chu trình acid citric, còn glycin là một acid amin. Quá trình tổng hợp nhân protoporphyrin qua các giai đoạn sau:

1.1.1.1. Tạo acid δ -amino levulinic (ALA)

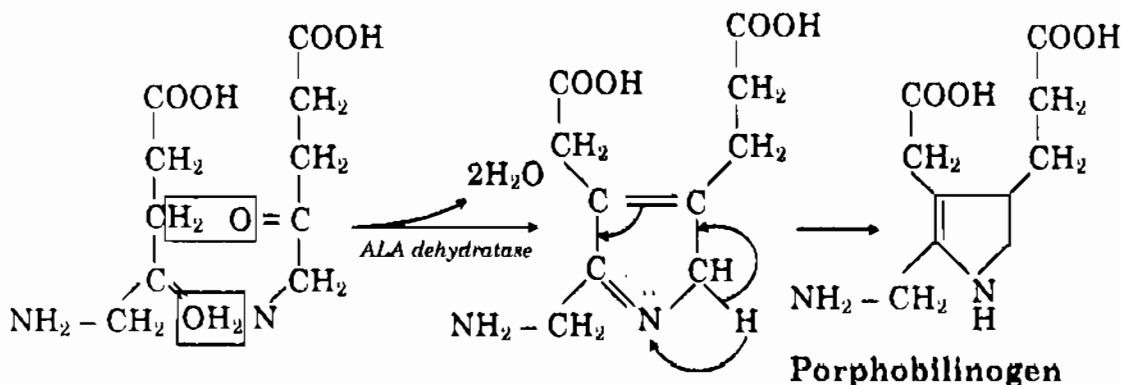
Sự tổng hợp ALA xảy ra ở ty thể, nơi mà succinyl CoA được tạo thành trong các phản ứng của chu trình acid citric. Glycin được hoạt hoá bởi pyridoxal phosphat (vitamin B6).

Succinyl CoA kết hợp với glycin, loại CoA tạo thành acid α -amino- β -ceto adipic. Chất này nhanh chóng bị khử carboxyl để tạo thành acid δ -amino levulinic (ALA) với sự xúc tác của enzym ALA synthetase với coenzym là pyridoxal phosphat:



1.1.1.2. Tạo porphobilinogen

ALA được tạo thành sẽ di chuyển đến bào tương. Tại đây, hai phân tử ALA ngưng tụ với nhau (loại 2 phân tử H_2O) và đóng vòng pyrrol tạo thành porphobilinogen với sự xúc tác của enzym ALA dehydratase (porphobilinogen synthase), enzym này bị ức chế bởi chì kim loại (Pb).

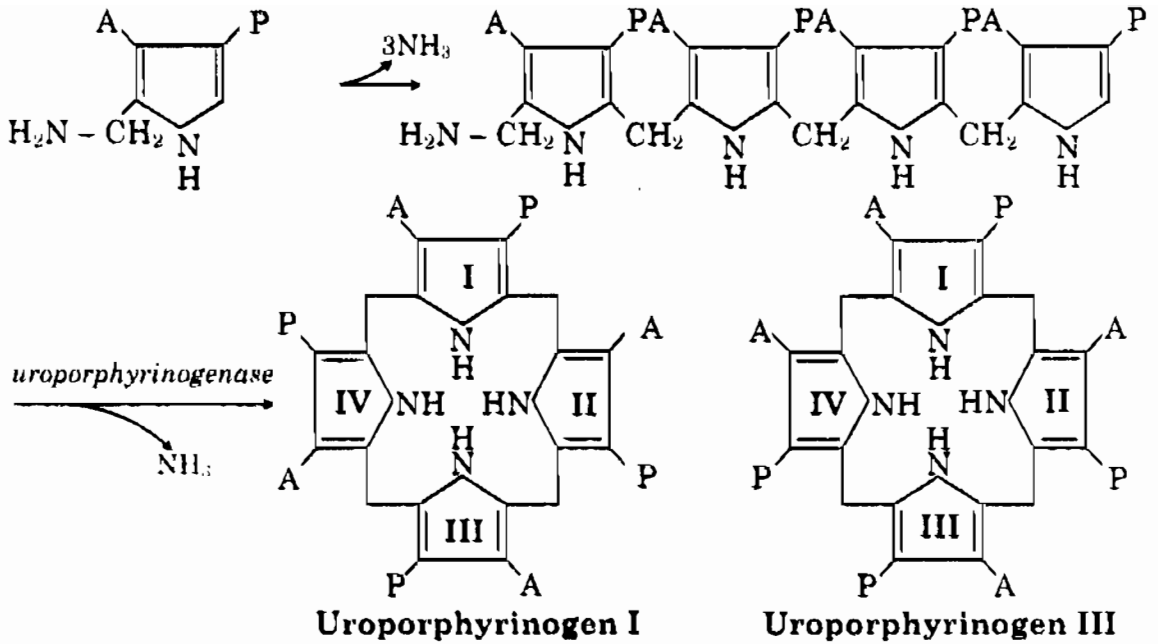


1.1.1.3. Tạo uroporphyrinogen

Bốn phân tử porphobilinogen kết hợp với nhau, loại 3 NH_3 tạo thành một tetrapyrrol mạch thẳng và chất này lại tiếp tục loại NH_3 và đóng vòng, các nhân pyrrol nối với nhau bằng cầu nối $-\text{CH}_2-$ có thể tạo thành uroporphyrinogen I (enzym xúc tác là uroporphyrinogen synthetase) và uroporphyrinogen III (enzym xúc tác là uroporphyrinogen cosynthetase).

Hai chất này chỉ khác nhau về vị trí của hai nhóm thế ở nhân pyrrol IV.

Bình thường, đồng phân được tạo thành hầu như đều là uroporphyrinogen III. Khi có rối loạn chuyển hoá porphyrin mới tạo thành uroporphyrinogen I.



1.1.1.4. Tạo coproporphyrinogen III

Uroporphyrinogen III chuyển thành coproporphyrinogen III nhờ sự khử carboxyl của tất cả các gốc acetat (A) ở mạch nhánh để chuyển thành các gốc metyl (M) với sự xúc tác của enzym uroporphyrinogen decarboxylase.

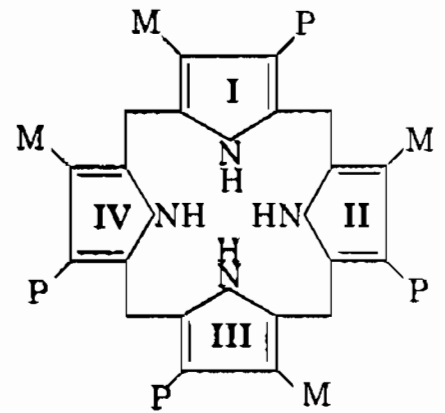
1.1.1.5. Tạo protoporphyrin III

Coproporphyrinogen III rời bào tương vào ty thể. Ở đây, nó bị khử carboxyl và oxy hoá để chuyển hai nhóm thế propionat ($-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$) ở hai nhân pyrol I và II thành hai nhóm vinyl ($-\text{CH} = \text{CH}_2$) tạo thành protoporphyrinogen III với sự xúc tác của enzym coproporphyrinogen oxydase (chỉ tác động trên cơ chất là coproporphyrinogen III).

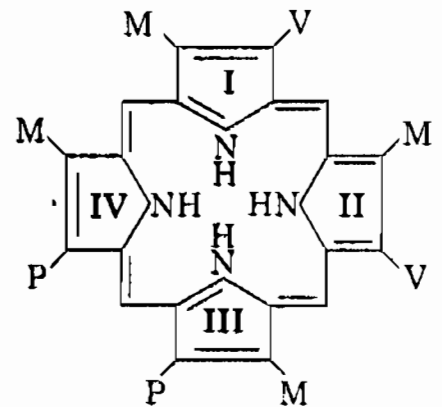
Protoporphyrinogen III tiếp tục bị oxy hoá để chuyển cầu nối $-\text{CH}_2 -$ giữa các nhân pyrol thành cầu nối methenyl ($-\text{CH} =$), tạo protoporphyrin III. Enzym xúc tác là protoporphyrinogen oxydase.

1.1.1.6. Tạo hem

Ở ty thể, protoporphyrin III kết hợp với Fe^{2+} tạo hem, nhờ sự xúc tác của enzym hem synthase



Coproporphyrinogen III



Protoporphyrin I (IX)

(ferrochelataze). Transferin của huyết tương (β globulin chứa Fe^{2+}) làm nhiệm vụ vận chuyển sắt đến các cơ quan tạo máu.

1.2. Tổng hợp globin

Quá trình tổng hợp globin cũng theo cơ chế chung của quá trình sinh tổng hợp protein.

Nguyên liệu là các acid amin cùng sự tham gia của nhiều yếu tố khác như acid nucleic (ADN và ARN), vitamin (acid folic, B_{12}), các chất cung cấp năng lượng (ATP, GTP).

1.3. Sự kết hợp giữa hem và globin để tạo thành hemoglobin

Sau khi được tổng hợp xong, hem rời ty thể ra bào tương để kết hợp với globin.

Sự kết hợp giữa hem và globin được thực hiện qua liên kết phối trí giữa Fe của hem với nitơ imidazol (histidin) của globin.

Quá trình tổng hợp hemoglobin xảy ra chủ yếu ở cơ quan tạo máu như tủy xương và các hồng cầu non.

2. THOÁI HOÁ HEMOGLOBIN

Hồng cầu người có đời sống trung bình khoảng 120 ngày, trong thời gian này Hb không bị biến đổi. Khi hồng cầu chết, Hb sẽ được giải phóng và bị thoái hoá. Trong điều kiện sinh lý, ở người trưởng thành bình thường, có từ 1 – 2 x 10^8 hồng cầu bị thoái hoá trong 1 giờ. Trừ Fe và globin, những sản phẩm thoái hoá của porphyrin không được cơ thể sử dụng trở lại.

Sự thoái hoá Hb xảy ra chủ yếu ở những tế bào thuộc hệ thống liên võng nội mô như gan, lách, tủy xương....

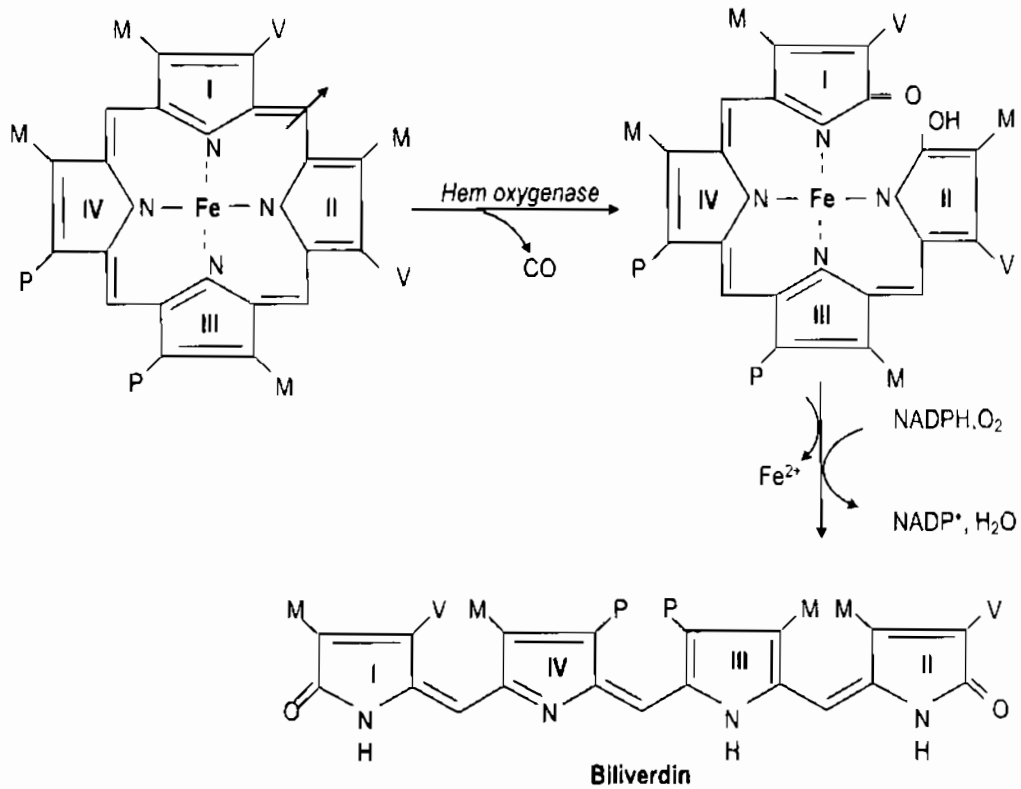
Khi hemoglobin bị phân hủy sẽ giải phóng globin và hem:

- Globin chuyển hoá theo con đường thoái hoá của protein nội bào để tạo acid amin.
- Hem sẽ thoái hoá lần lượt tạo thành sắc tố mật.

2.1. Tạo biliverdin

Dưới tác động của enzym hem oxygenase, vòng porphyrin của hem bị mở giữa nhân pyrol I và II bằng cách oxy hoá và loại C ở cầu nối methenyl α dưới dạng carbon monoxid (CO), giải phóng sắt dưới dạng Fe^{2+} tạo thành biliverdin (sắc tố mật màu xanh).

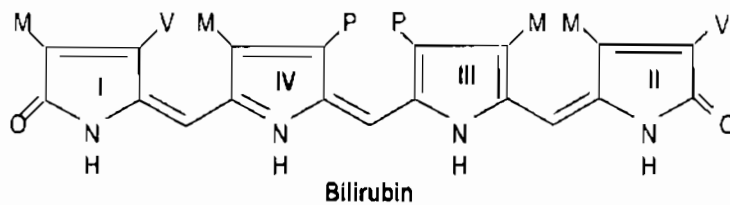
Fe tách ra kết hợp với một protid vận chuyển là transferin, được máu đưa đến tủy xương để dùng lại.



Hình 4.1. Sơ đồ phản ứng tạo sắc tố mật biliverdin

2.2. Tạo bilirubin

Biliverdin nhanh chóng bị khử ở cầu nối $-CH =$ tại vị trí γ (cộng H ở C_{γ} , N kết hợp với H và các nối đôi sẽ di chuyển) tạo thành bilirubin (sắc tố mật có màu vàng xanh) với sự xúc tác của enzym biliverdin reductase, có coenzym là NADPH cung cấp hydro. Bilirubin này khó tan trong nước, cho phản ứng màu diazo chậm và gián tiếp, gọi là bilirubin tự do hay gián tiếp. Sau khi tạo thành ở mô ngoại vi, nó được chuyển vào máu kết hợp với albumin, globulin của huyết thanh và theo máu đến gan. Vì nó là chất tan trong lipid nên có thể thấm qua màng tế bào gan dễ dàng và tách khỏi albumin, globulin.



Hình 4.2. Cấu trúc của sắc tố mật bilirubin

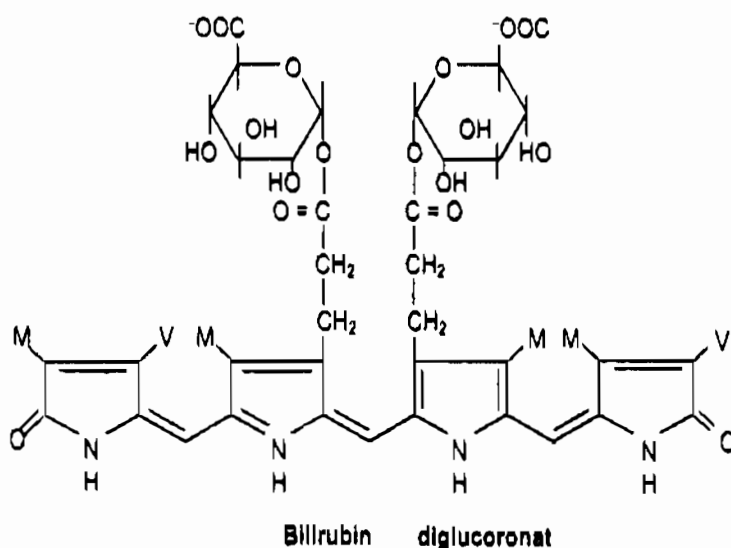
2.3. Sự liên hợp bilirubin ở gan

Tại gan, bilirubin tự do liên hợp với một hay hai phân tử acid glucuronic tạo thành dạng liên hợp bilirubinmonoglucuronat (20%) và bilirubindiglucuronat (80%).

Phản ứng xảy ra giữa hai nhóm carboxyl ($-COOH$) của gốc propionat (P) ở mạch nhánh của bilirubin với nhóm OH bán acetal của acid glucuronic. Acid glucuronic ở dưới dạng hoạt hoá uridin diphosphat glucuronat và phản ứng liên hợp được xúc tác bởi enzym glucuronyl transferase.

Bilirubin liên hợp tan được trong nước, cho phản ứng màu diazo nhanh và trực tiếp, gọi là bilirubin trực tiếp. Bilirubin liên hợp được bài tiết vào mật theo một cơ chế vận chuyển chủ động rồi theo ống dẫn mật đổ vào ruột.

Bình thường, trong mật người biliverdin có một lượng rất nhỏ còn bilirubin chiếm khoảng 15–20% trọng lượng khô.



Hình 4.3. Cấu trúc của bilirubin liên hợp

2.4. Sự biến đổi bilirubin ở ruột

Ở ruột, dưới tác động của enzym – glucuronidase, bilirubin liên hợp bị thủy phân giải phóng bilirubin tự do. Đến đại tràng, dưới tác dụng của các enzym của vi khuẩn yếm khí, bilirubin tự do bị khử oxy, bão hòa các liên kết đôi để tạo thành urobilinogen và stercobilinogen, là những hợp chất không màu.

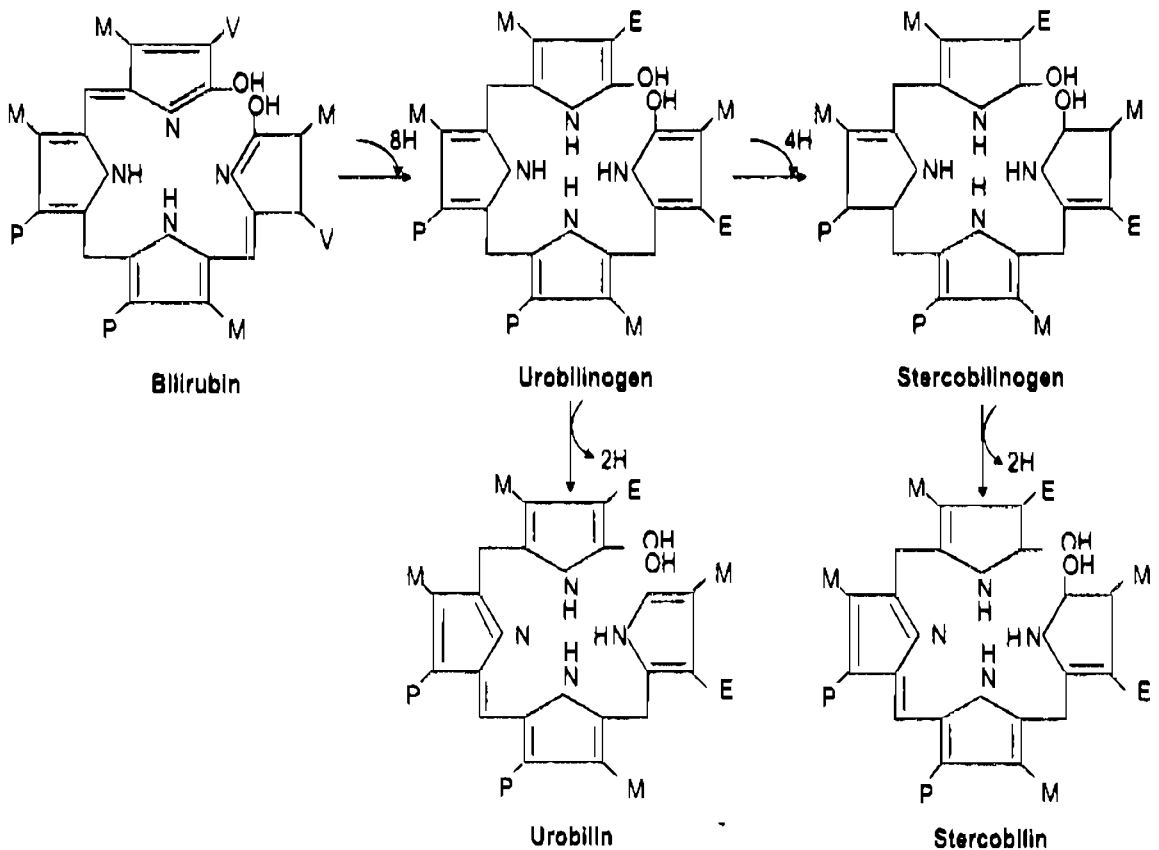
Trên 50% các sản phẩm khử này của bilirubin được tái hấp thu qua tĩnh mạch cửa; một phần theo máu về gan, được oxy hoá trở lại tái tạo bilirubin rồi lại theo mật đổ vào ruột tạo thành một chu trình gan ruột, một phần nhỏ theo máu về thận và đào thải ra ngoài theo nước tiểu. Phần còn lại của urobilinogen và stercobilinogen ở ruột không được tái hấp thu, sẽ được đào thải ra ngoài theo phân.

Trong phân và nước tiểu, urobilinogen và stercobilinogen bị oxy hoá bởi oxy của không khí tạo thành urobilin và stercobilin có màu vàng cam, tạo màu cho phân và nước tiểu.

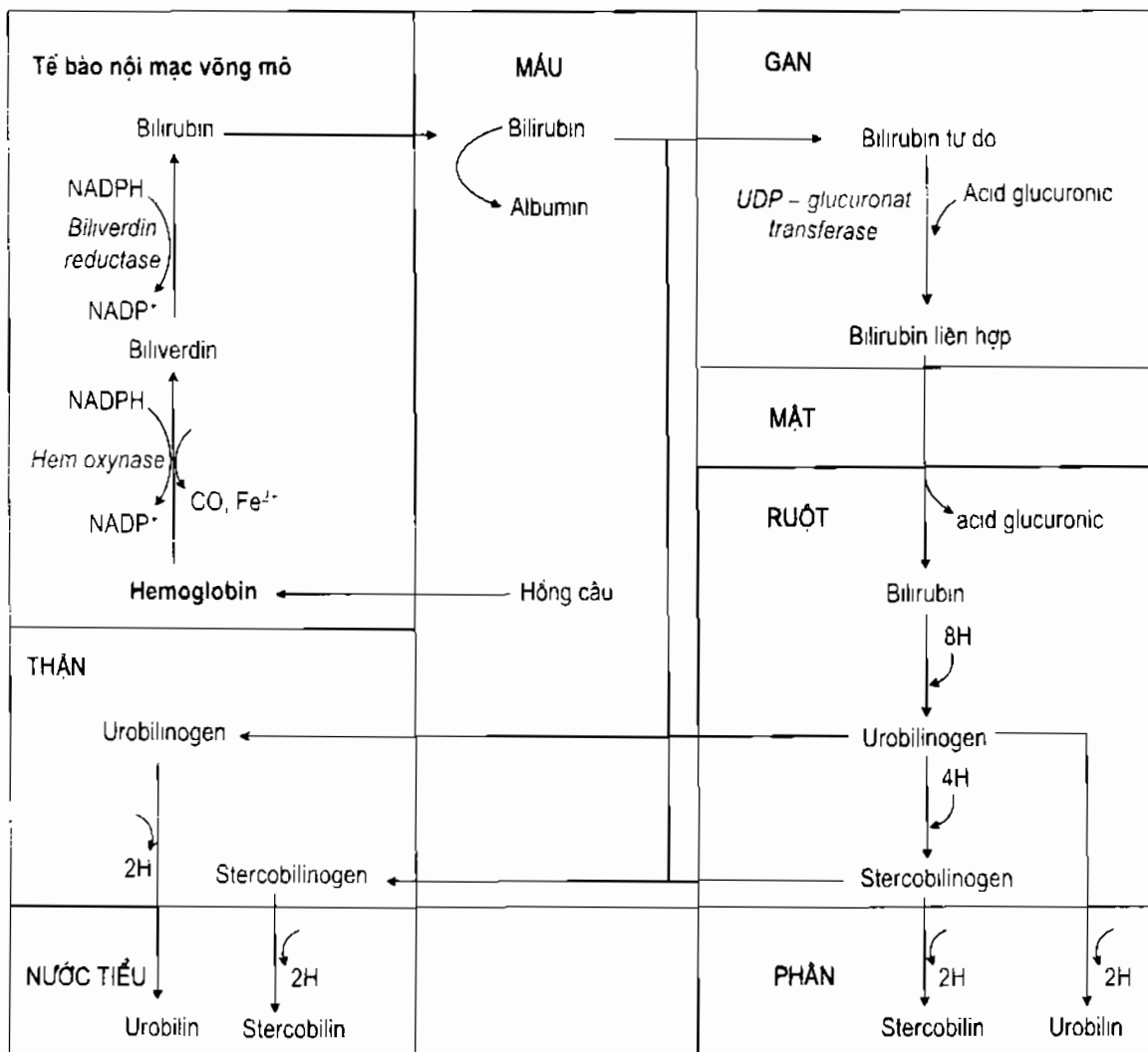
Bình thường nước tiểu chứa rất ít urobilinogen và urobilin (1–4mg/24giờ), còn stercobilinogen trong phân có khoảng 40–280mg/24giờ.

Khi bị tắc mật, phân sẽ mất màu do bilirubin liên hợp không xuống ruột được, nên không tạo urobilinogen và stercobilinogen.

Trường hợp thiếu men vi khuẩn ruột (uống nhiều kháng sinh, trẻ sơ sinh thiếu enzym của vi khuẩn ruột...) Bilirubin không bị khử ở ruột, được đào thải nguyên vẹn ra phân và bị oxy hoá nhanh ngoài không khí tạo thành biliverdin, làm cho phân có màu xanh.



Hình 4.4. Các sản phẩm thoái hoá của bilirubin



Hình 4.5. Sơ đồ của sự thoái hoá hemoglobin

3. RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ HEMOGLOBIN

3.1. Rối loạn sinh tổng hợp hemoglobin

3.1.1. Rối loạn sinh tổng hợp hem

Sự thiếu hụt các enzym chính trong quá trình sinh tổng hợp porphyrin gây ứ đọng các tiền chất của porphyrin trong hồng cầu, các dịch cơ thể và gan; đó là những bệnh thuộc nhóm bệnh porphyrin niệu. Ví dụ:

- Bệnh ứ đọng uroporphyrin I làm nước tiểu có màu đỏ, thiếu hụt uroporphyrinogen III, do đó không tổng hợp được hem để tạo hồng cầu làm cho bệnh nhân bị thiếu máu trầm trọng.

- Bệnh ứ đọng porphobilinogen trong gan gây rối loạn thần kinh.

3.1.2. Rối loạn sinh tổng hợp globin

Trên thực tế có khoảng 300 loại gen tổng hợp nên các chuỗi globin của hemoglobin.

Các loại này chỉ khác nhau ở một vị trí trên chuỗi polypeptid của globin. Sự thay đổi nhỏ này không làm thay đổi đáng kể cấu trúc và chức năng của phân tử hemoglobin trừ trường hợp acid amin valin thay cho glutamat ở vị trí thứ 6 của chuỗi β của globin gây bệnh thiếu máu hồng cầu hình lưỡi liềm hay lysin thay cho glutamat ở vị trí thứ 6 của chuỗi β của globin gây bệnh thiếu máu hồng cầu hình bia.

3.2. Rối loạn thoái hoá hemoglobin

Bình thường, nồng độ bilirubin toàn phần trong máu vào khoảng 0,2 – 0,8 mg/dL (3,4–13,6 mmol/L), chủ yếu ở dạng tự do (85%) còn dạng liên hợp chỉ có ở dạng vết (15%). Khi bilirubin trong máu vượt quá 1mg/dL (17mmol/L) sẽ khuếch tán vào các tổ chức, đặc biệt là da và niêm mạc. Vàng da xuất hiện khi nồng độ bilirubin toàn phần > 2 – 2,5mg/dL (34 – 42,5 mmol/L) huyết thanh. Sự tăng nồng độ bilirubin trong máu có thể do sự tạo thành bilirubin nhiều hơn sự đào thải ở gan bình thường; hay trường hợp gan bị suy nên sự đào thải bilirubin giảm. Sau đây là một số bệnh lý vàng da do rối loạn thoái hoá hemoglobin.

3.2.1. Vàng da trước gan

Xảy ra do những nguyên nhân làm tan huyết hay tăng sự phá hủy hồng cầu:

- Bệnh do Hb bất thường (HbS, thalassemia...).
- Bệnh di truyền do thiếu enzym G6PD.
- Bệnh miễn dịch (truyền nhầm nhóm máu, bất đồng nhóm máu – Rhesus...).
- Bệnh mắc phải (sốt rét, sốt xuất huyết, nhiễm trùng, nhiễm độc dung môi hữu cơ).

Những trường hợp này sẽ tạo ra một lượng lớn bilirubin tự do, không được qua phản ứng liên hợp ở gan hết nên nồng độ tăng cao trong máu (khoảng 6 – 7mg%).

Ở trẻ sơ sinh, do hệ thống liên hợp, các thụ thể ở màng tế bào gan chưa hoàn chỉnh nên cũng làm tăng bilirubin tự do trong máu gây chứng vàng da sinh lý khá phổ biến, thường xảy ra vào ngày thứ 2 hay thứ 3 sau khi sinh, đặc biệt ở trẻ sinh non.

Trong trường hợp này sẽ không có bilirubin tự do trong nước tiểu, vì không tan trong nước nên không qua được thân.

Ngoài ra, do lượng bilirubin tăng nên urobilinogen và stercobilinogen sẽ được đào thải nhiều ra phân và nước tiểu. Phân sẽ có màu vàng sẫm.

3.2.2. Vàng da tại gan

Trong trường hợp viêm gan, tế bào gan bị tổn thương làm giảm khả năng liên hợp bilirubin, bilirubin tự do trong máu tăng và giảm stercobilin trong phân.

Ngoài ra, khi viêm gan các nhu mô gan bị phù nề chèn ép các vi quản mật gây tắc mật làm cho bilirubin liên hợp không xuống ruột được, tăng cao trong máu và xuất hiện trong nước tiểu (sắc tố mật).

Urobilinogen cũng có thể tăng trong nước tiểu vì tổn thương gan làm giảm khả năng tái tạo bilirubin từ urobilinogen, chất này bị ứ đọng ở gan, tràn vào máu và đào thải ra ngoài theo nước tiểu.

3.2.3. Vàng da sau gan

Trong trường hợp đường dẫn mật bị tắc (do bị sỏi mật, u đầu tụy tạng...), bilirubin liên hợp không xuống ruột được, bị ứ lại ở gan, tràn vào máu và tăng lên rất cao, chiếm tỷ lệ trên 80% bilirubin toàn phần. Bilirubin liên hợp tan được trong nước nên qua được cầu thận và thải nhiều ra nước tiểu (có sắc tố mật trong nước tiểu).

Urobilinogen có thể tăng do ứ trong gan, tràn vào máu và xuất hiện nhiều trong nước tiểu. Bilirubin liên hợp không xuống ruột được nên sẽ không có urobilinogen và stercobilinogen đào thải ra nước tiểu và phân. Trong trường hợp này, phân có màu trắng xám như đất sét.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Bộ môn Hoá sinh – Trường Đại học Y Hà Nội. *Hoá sinh*. NXB Y học Hà Nội, 2001.
2. Bộ môn Hoá sinh. Trường Đại học Y – Dược TPHCM. *Hoá sinh Y học*. NXB Y học. TP HCM, 2003.
3. Bộ Y tế, Vụ Khoa học và Đào tạo. *Hoá sinh học*. NXB Y học Hà Nội, 2005.
4. Victor L. Davison, Donald b. Sittman. *Biochemistry*. 3 th edition, Harwal Publishing, 1994.
5. Walter X. Balcavage, Michael William King. *Biochemistry (Examination & broad review)*. 1st edition, 1995.
6. Peter N. Campbell. *Biochemistry Illustrated*. 4 th edition, Churchill livingston, 2000.
7. David L. Nelson, Michael M. Cox, Lehninger. *Principles of biochemistry*. 4th edition, 2005.
8. Robert K. Murray, Daryl K. Granner, Victor W. Rodwell. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 27th edition, Lange Medical Books/Mcgraw – Hill, 2006.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn tập hợp câu trả lời đúng trong các câu sau

1. Những nguyên nhân làm tan huyết hay tăng sự phá hủy hồng cầu gây vàng da là:
 - a. Bệnh do Hb bất thường (HbS, Thalassemia...).
 - b. Bệnh di truyền do thiếu enzym G6PD.
 - c. Bệnh miễn dịch.
 - d. Bệnh mắc phải (sốt rét, sốt xuất huyết, nhiễm trùng...).
2. Phản ứng liên hợp bilirubin ở gan:
 - a. Tạo thành dạng liên hợp bilirubinmonoglucuronat (80%) và bilirubindiglucuronat (20%).
 - b. Xảy ra giữa 2 nhóm carboxyl ($-COOH$) của gốc propionat (P) ở mạch nhánh của bilirubin với nhóm OH bán acetal của acid glucuronic.
 - c. Acid glucuronic ở dạng hoạt hoá uridin diphosphat glucuronat.
 - d. Được xúc tác bởi enzym glucuronyl tranferase.
3. Bilirubin tự do (gián tiếp)
 - a. Khó tan trong nước.
 - b. Cho phản ứng diazo nhanh.
 - c. Vận chuyển trong máu ở dạng kết hợp với albumin, globulin.
 - d. Thẩm qua màng tế bào gan dễ dàng.

Chọn câu trả lời tương ứng

4. Hãy chọn các yếu tố có liên quan đến các bệnh lý sau đây do rối loạn chuyển hoá hemoglobin:

1. Vàng da trước gan	a. Bilirubin tự do trong máu tăng
2. Vàng da tại gan	b. Bilirubin liên hợp trong máu tăng
3. Vàng da sau gan	c. Có sắc tố mật trong nước tiểu
	d. Có nhiều urobilinogen và stercobilinogen đào thải ra nước tiểu và phân
	e. Có ít urobilinogen và stercobilinogen đào thải ra nước tiểu và phân
	f. Không có urobilinogen và stercobilinogen đào thải ra nước tiểu và phân

CÂU HỎI NGHIÊN CỨU BÀI HỌC

1. Trình bày và giải thích quá trình thoái hoá bilirubin ở ruột.
2. Nguyên nhân và triệu chứng của bệnh lý vàng da trước gan do rối loạn thoái hoá hemoglobin.
3. Nêu các hậu quả do rối loạn thoái hoá hemoglobin trong trường hợp bị tắc mật.

Chương 5

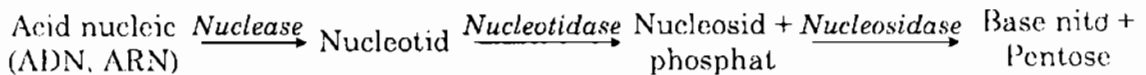
CHUYỂN HOÁ ACID NUCLEIC

MỤC TIÊU

1. *Viết được sơ đồ sự thoái hoá base acid nucleic, base purin, base pyrimidin.*
2. *Trình bày được sơ đồ tổng hợp nhân purin và pyrimidin.*
3. *Mô tả được quá trình tổng hợp ADN, ARN.*
4. *Phân tích được các rối loạn chuyển hoá.*

Tất cả các tế bào của cơ thể sống đều có khả năng tổng hợp acid nucleic cần thiết cho tế bào do đó không yêu cầu phải có acid nucleic trong thức ăn. Acid nucleic trong thức ăn không có ý nghĩa đặc biệt đối với cơ thể. Acid ribonucleic của tế bào luôn đổi mới nhanh chóng, nó tăng trong tế bào cùng với sự tổng hợp protein. Sự đổi mới ADN trong các mô thì chậm hơn nhiều, sự đổi mới xảy ra trong các tế bào đang phát triển, tế bào tái sinh.

1. THOÁI HOÁ



Nuclease là phosphodiesterase có trong dịch tụy. Nucleotidase là một phosphatase và nucleosidase, là một phosphorylase, cả hai enzym có trong dịch ruột.

Phosphat được sử dụng trở lại cho quá trình phosphoryl hoá hay được thải ra trong nước tiểu dưới dạng phosphat vô cơ.

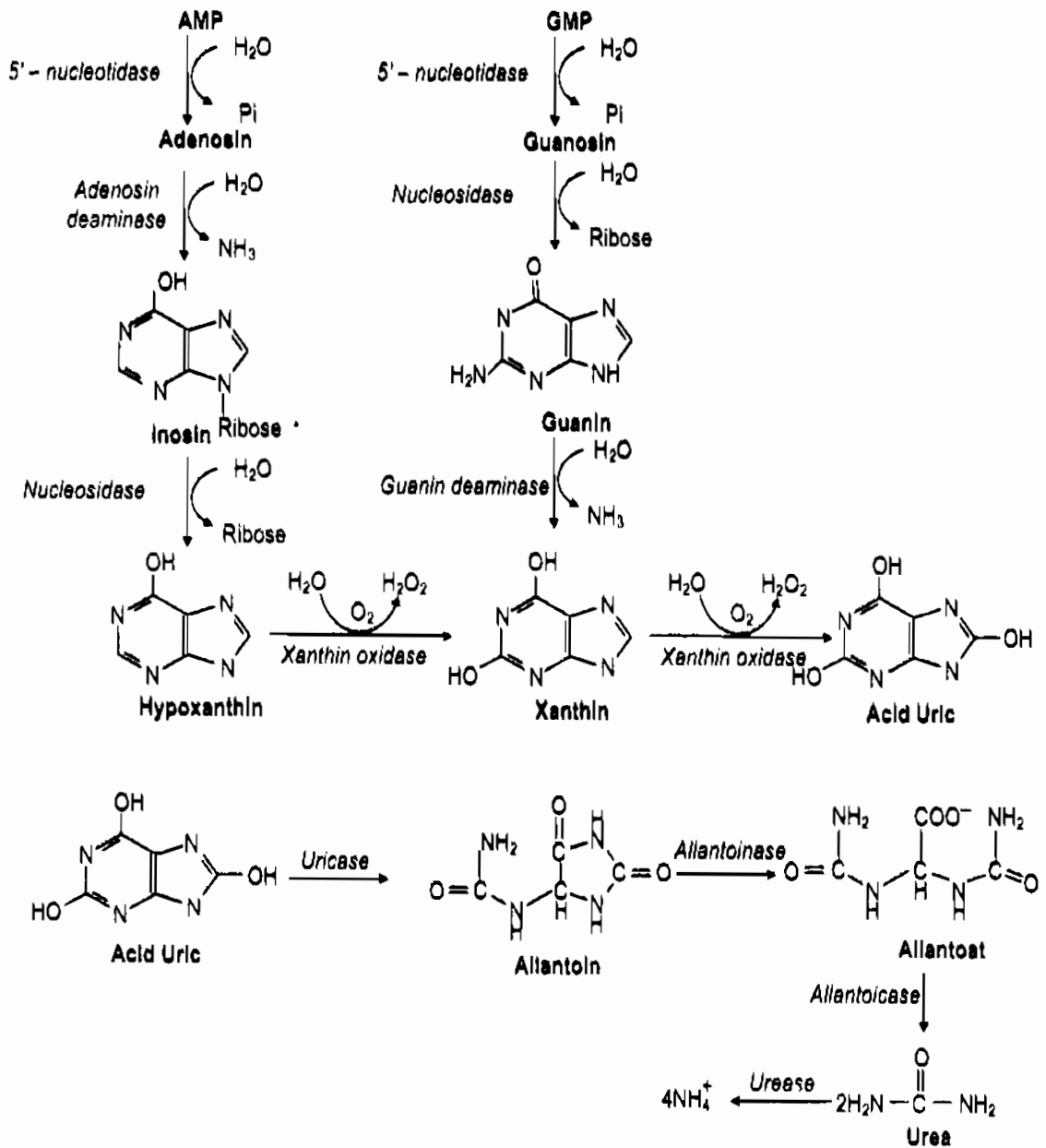
Pentose từ thức ăn tham gia đáng kể vào quá trình tổng hợp acid nucleic cho cơ thể.

Base purin và pyrimidin được phóng thích trong quá trình tiêu hoá của acid nucleic, phần lớn được thoái hoá và đào thải, một phần được sử dụng lại để tổng hợp acid nucleic.

1.1. Thoái hoá các base purin

Thoái hoá chính của base purin theo sơ đồ sau:

Ở người và động vật có vú thoái hoá base với hai loại phản ứng chủ yếu là khử amin thủy phân và oxy hoá (hình 5.1). Ở người, linh trưởng, chim và một số bò sát sản phẩm thoái hoá cuối cùng của base purin là acid uric và được đào thải ra nước tiểu. Nồng độ *acid uric* trong máu người bình thường với nam là 202 – 416 $\mu\text{mol/L}$ với nữ là 142 – 339 $\mu\text{mol/L}$. Lượng acid uric trong nước tiểu 2,97 – 4,8 mmol/24h. Lượng acid uric trong nước tiểu thay đổi theo chế độ ăn, đặc biệt tăng với chế độ ăn giàu purin (gan, thận, thịt, cua). Trong bệnh gout, bệnh tăng bạch cầu, acid uric trong máu tăng rất cao.

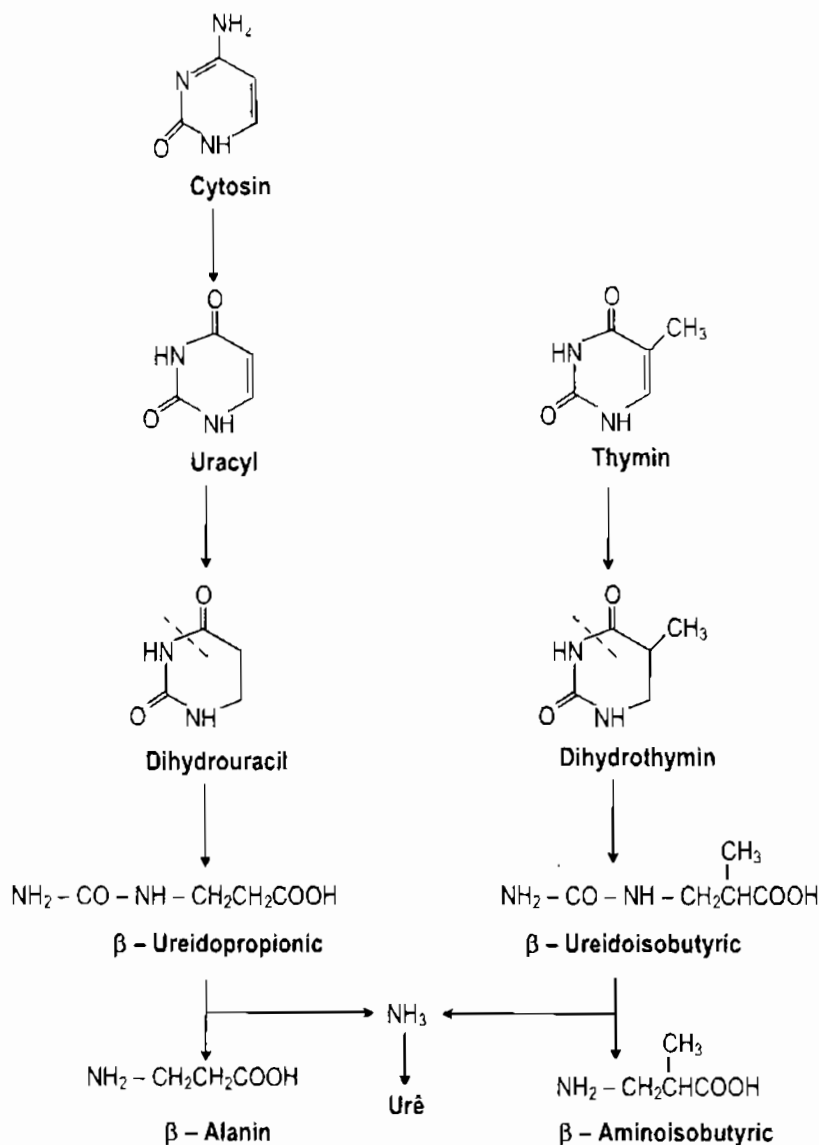


Hình 5.1. Thoái hoá các base nhân purin

Ở một số động vật có xương sống khác, acid uric bị thoái hoá tiếp tục thành allantoin nhờ urate oxydase. Ở các loài cá có xương sản phẩm cuối cùng là allantoat. Ở loài cá có sụn và động vật lưỡng cư sản phẩm cuối cùng là urê. Những động vật biển không có xương sống sản phẩm cuối cùng là NH_3 (hình 5.1).

1.2. Thoái hoá các base pyrimidin

Sự thoái hoá base pyrimidin xảy ra chủ yếu ở gan theo sơ đồ sau:



Hình 5.2. Thoái hoá base nhân pyrimidin

Sản phẩm thoái hoá cuối cùng của pyrimidin là urê và β - alanin (từ uracyl) và β - aminoisobutyrat (từ thymin) (hình 5.2).

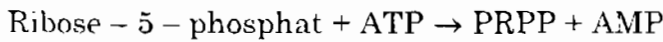
2. TỔNG HỢP

2.1. Tổng hợp nucleotid

Trong cơ thể nucleotid được tổng hợp theo nhu cầu phát triển của tế bào và mô, đặc biệt khi tế bào phân chia. Có hai con đường tổng hợp nucleotid là: (1) con đường *tổng hợp mới*, (2) con đường *tận dụng lại* bằng quá trình phosphoribosyl hoá base hay nucleosid.

2.1.1. PRPP (5'-phosphoribosyl-1-pyrophosphat) là chất trung gian có vai trò quan trọng trong tổng hợp nucleotid

PRPP được tạo thành từ ribose – 5 – phosphat và adenosin triphosphat (ATP).

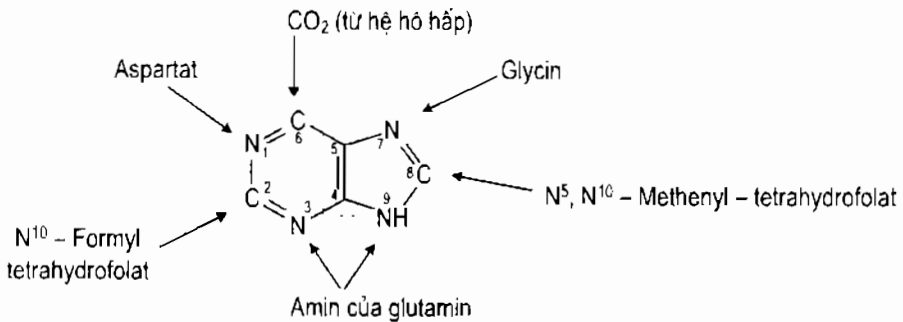


Nguồn ribose – 5 – phosphat được cung cấp từ quá trình *chuyển hoá glucose* hay từ quá trình *thoái hoá nucleosid*.

PRPP được sử dụng cho cả quá trình tổng hợp mới và quá trình tận dụng lại. Nồng độ PRPP trong tế bào luôn được điều hòa và thường ở mức thấp, quá trình tổng hợp PRPP được xúc tác bởi PRPP synthetase và cần Pi. Bình thường nồng độ Pi trong tế bào ở mức thấp, nên hoạt động PRPP synthetase thấp, nhưng khi Pi tăng, thì hoạt động enzym tăng đáng kể. Ngược lại ADP ức chế hoạt động PRPP synthetase.

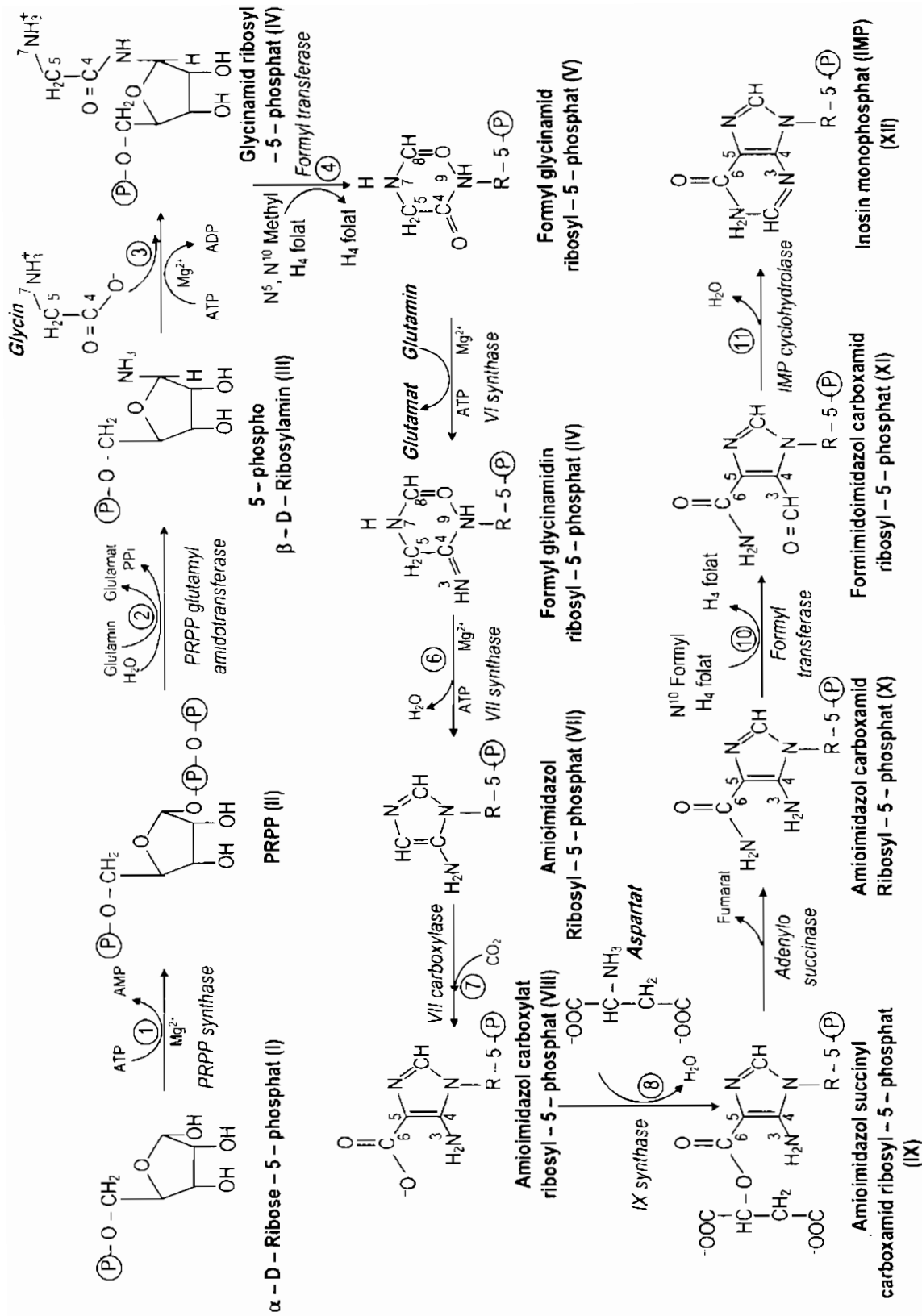
2.1.2. Tổng hợp mới nucleotid nhân purin

Nguồn carbon và nitơ để tổng hợp nhân purin. Nguồn này là glutamin, glycin, aspartat, cacbon dioxit, và carbon của folat. Nhân purin được tổng hợp trên một phân tử PRPP (hình 5.3)



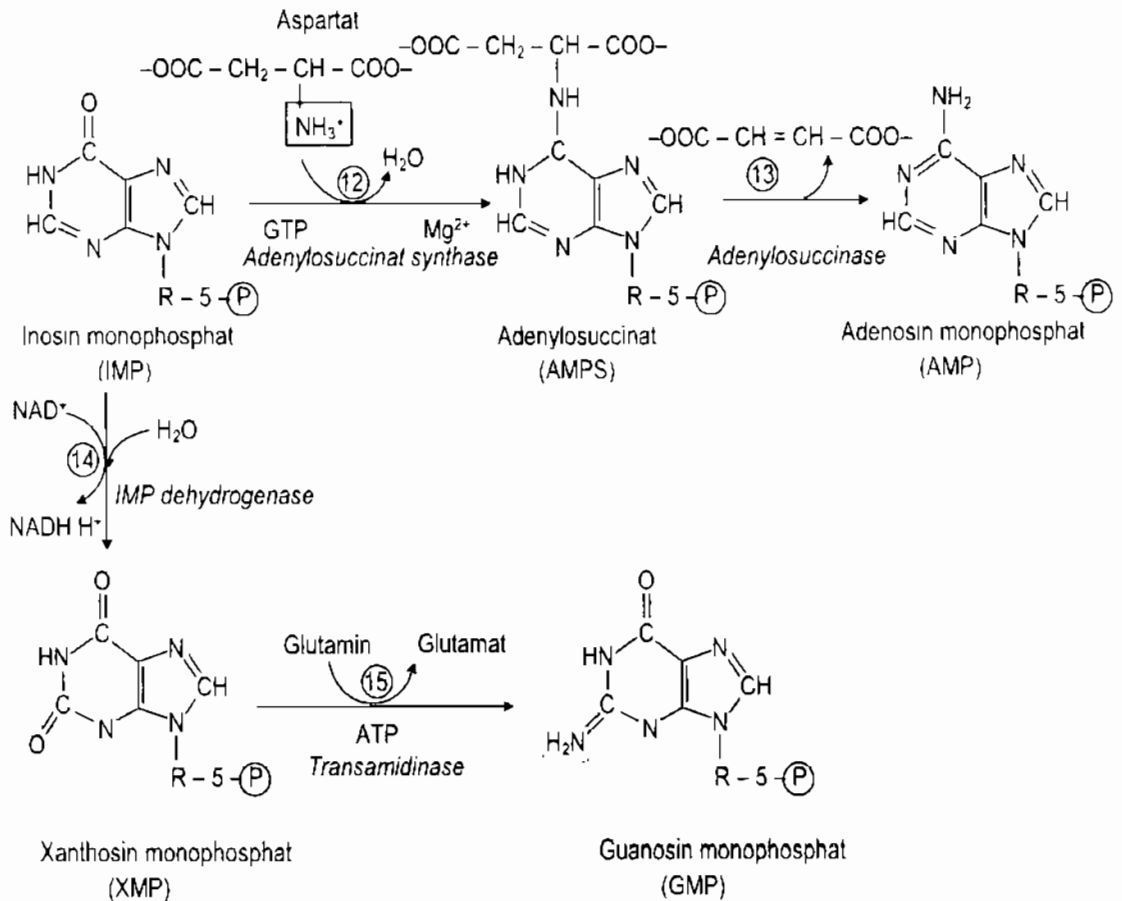
Hình 5.3. Nguồn carbon và nitơ dùng tổng hợp nhân purin

Tổng hợp *inosin 5' – monophosphat (IMP)*. IMP được tổng hợp qua 11 bước và sử dụng 6 liên kết phosphat giàu năng lượng (hình 5.4). Đây là quá trình tốn nhiều năng lượng.



Hình 5.4. Quá trình tổng hợp inosin trong quá trình tổng hợp nhân purin

Tổng hợp AMP và GMP từ IMP. Từ IMP qua quá trình gắn thêm nhóm amin của aspartat cho AMP. Cũng từ IMP qua quá trình oxy hoá và gắn thêm nhóm amin của glutamin cho GMP. Về mặt năng lượng thì GTP được sử dụng cho quá trình $IMP \rightarrow AMP$ và ATP được sử dụng cho quá trình $IMP \rightarrow GMP$. Cơ chế này giúp cân bằng lượng nucleotid adenin và guanin (hình 5.5).

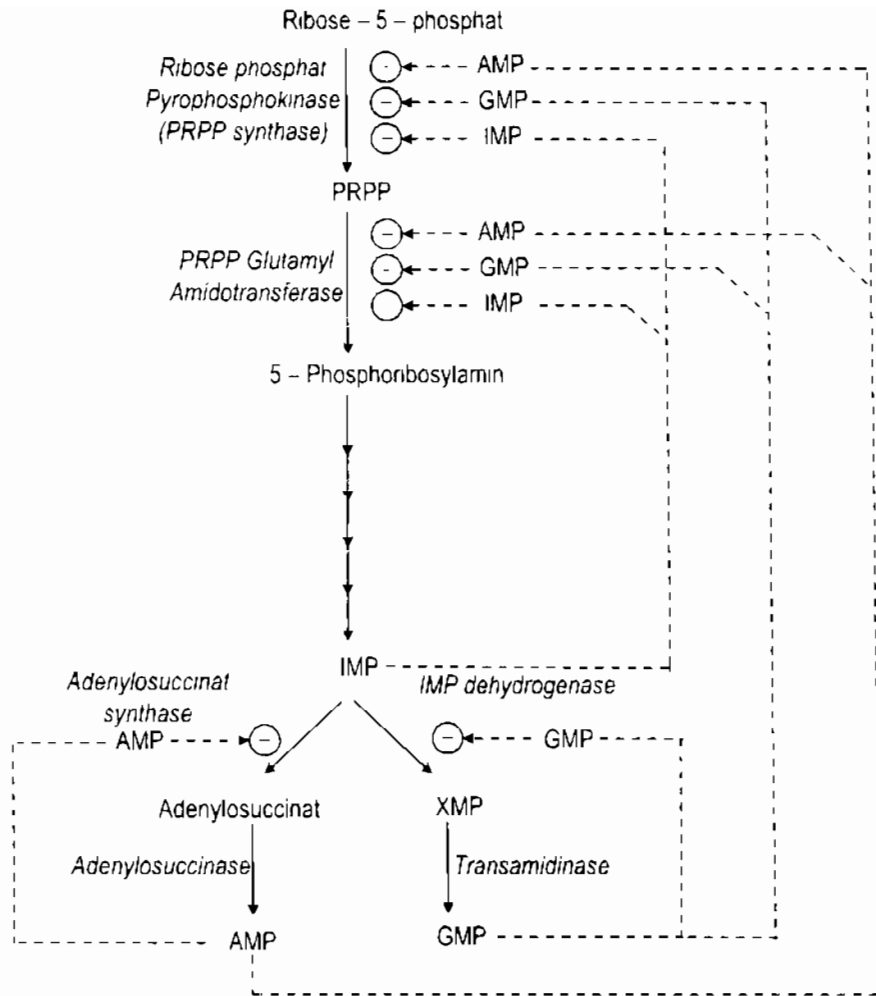


Hình 5.5. Tổng hợp AMP và GMP từ IMP

Điều hòa quá trình tổng hợp mới nucleotid bằng cơ chế ức chế ngược (feedback).

Hai enzym xúc tác của hai phản ứng đầu tiên trong quá trình tổng hợp IMP là *PRPP synthetase* và *PRPP amidotransferase*, bị ức chế ngược bởi IMP. GMP và AMP (hình 5.6).

Giai đoạn tổng hợp adenylosuccinat từ IMP, bị ức chế bởi AMP và giai đoạn tổng hợp XMP, bị ức chế bởi GMP (hình 5.6).



Hình 5.6. Điều hòa tổng hợp AMP và GMP

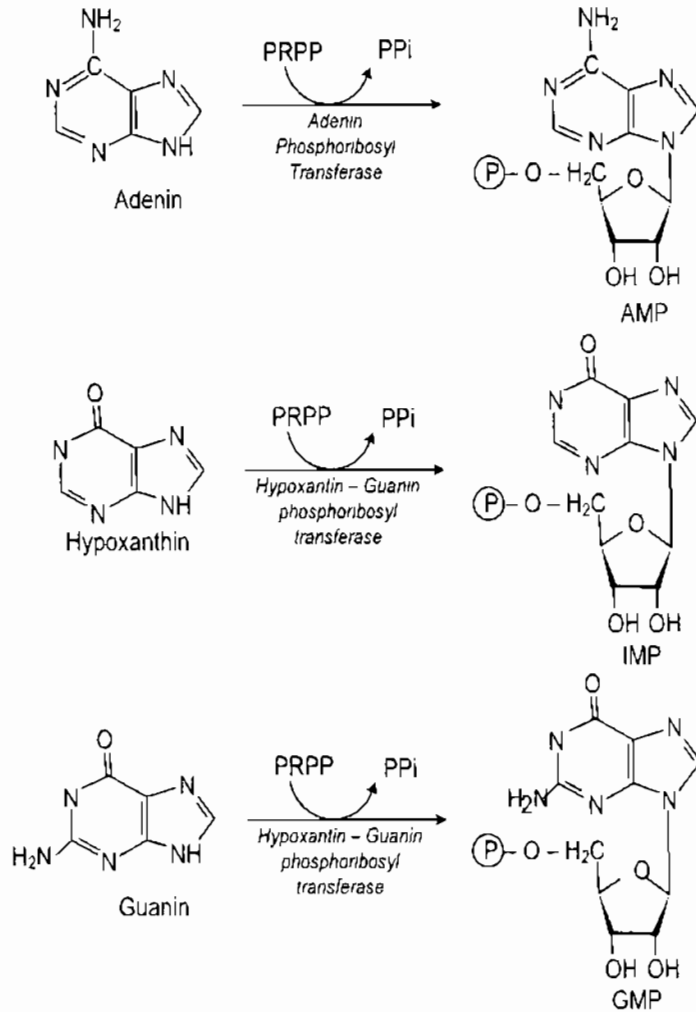
2.1.3. Con đường “tận dụng lại” nguồn nucleosid hay base nitơ để tổng hợp nucleotid nhân purin

Từ nguồn base purin của quá trình thoái hoá nucleotid: có hai enzym chuyên biệt xúc tác quá trình vận chuyển ribose phosphat từ PRPP sang base purin tự do. *Hypoxanthin – guanin phosphoribosyltransferase* xúc tác quá trình tạo nucleotid từ base guanin hay hypoxanthin, và enzym bị ức chế bởi IMP hay GMP. *Adenin phosphoribosyl transferase* xúc tác giai đoạn tạo AMP từ adenin (hình 5.7).

Từ nucleosid: Nucleosid được phosphoryl hoá bởi *nucleosid kinase* thành nucleosid 5'-monophosphat. Tuy nhiên con đường này không quan trọng ở động vật có vú. Nucleosid kinase ở động vật có vú chỉ có adenosin kinase.

Gan là nơi tổng hợp và cung cấp chính base nhân purin và nucleosid nhân purin cho quá trình phosphoribosyl hoá ở các tổ chức không có khả năng tổng hợp

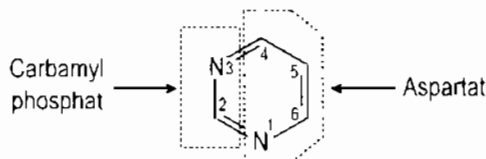
mới nucleotid. Ví dụ như não, hồng cầu và bạch cầu đa nhân sử dụng nguồn base purin để tạo nucleotid purin chứ không tổng hợp nhân purin.



Hình 5.7. Con đường tận dụng lại base nitơ để tổng hợp nucleotid

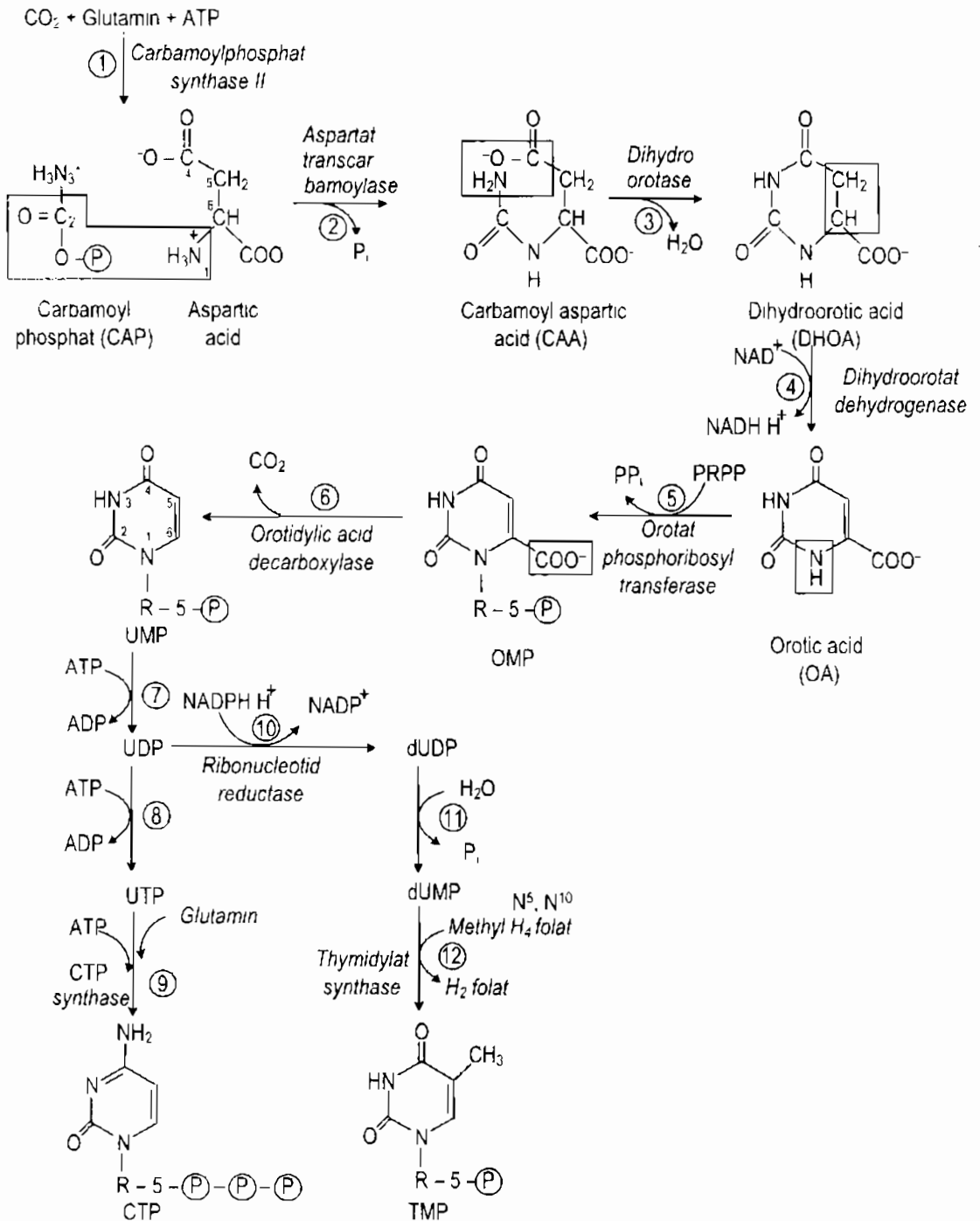
2.1.4. Tổng hợp mới nhân pyrimidin

Nguồn carbon và nitơ sử dụng cho tổng hợp nhân pyrimidin. Nguồn này gồm glutamin, aspartat và carbon dioxid. Khác với purin, nhân pyrimidin không được tổng hợp từ PRPP mà sau khi tổng hợp hoàn chỉnh nhân pyrimidin mới kết hợp với PRPP tạo nucleotid (hình 5.8).



Hình 5.8. Nguồn carbon và nitơ sử dụng tổng hợp nhân pyrimidin

Tổng hợp uridin 5' – monophosphat (UMP). Giai đoạn đầu tiên là tổng hợp carbamoyl phosphat. Carbamoyl phosphat được tổng hợp trong tế bào chất từ glutamin và carbon dioxid. ngoài ra carbamoyl phosphat còn được tổng hợp ở ty thể tế bào gan (chất trung gian của quá trình tổng hợp urê) (hình 5.9).



Hình 5.9. Tổng hợp nhân pyrimidin

Từ UMP tổng hợp CTP và dTMP

Từ UMP đến CTP qua hai giai đoạn: (1) chuyển UMP thành UTP nhờ phosphat kinase, (2) nhóm amino của glutamin kết hợp UTP cho CTP (hình 5.9).

Để tổng hợp dTMP nhờ enzym ribonucleotid reductase khử UDP thành dUDP, tiếp theo enzym thymidylat synthase xúc tác chuyển nhóm methyl của N⁵,N¹⁰ methyltetrahydrofolat để tạo TMP (hình 5.9).

Điều hòa sinh tổng hợp nucleotid pyrimidin

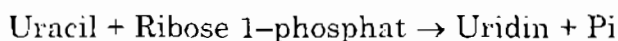
Nucleotid pyrimidin ức chế ngược enzym *aspartat transcarbamoylase* và *dihydro orotase*.

2.1.5. Con đường "tận dụng lại" nguồn base nitơ để tổng hợp nucleotid nhân pyrimidin

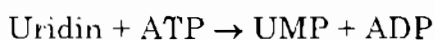
Các base nitơ nhân pyrimidin từ quá trình thoái hoá nucleotid là uracil và thymine.

- *Uracil* có thể được chuyển thành UMP qua hai phản ứng:

Phản ứng đầu tiên dưới tác dụng của uridin phosphorylase.



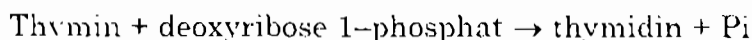
Phản ứng thứ hai được xúc tác bởi uridin kinase.



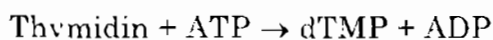
- *Cytidin* cũng được phosphoryl hoá bởi uridin kinase.

- *Thymine* được chuyển thành dTMP qua hai giai đoạn:

Thymine phosphorylase chuyển thymine thành thymidin.



Thymidin kinase chuyển thymidin thành dTMP.



2.1.6. Tổng hợp deoxyribonucleotid

Deoxyribonucleotid được tạo thành bởi quá trình khử ribonucleotid. Các deoxyribonucleotid được tạo thành do quá trình khử bởi *ribonucleotid reductase* là dADP, dCDP, dGDP, dUDP. Riêng dTMP được tạo từ dUMP với xúc tác của thymidylat synthase.

2.2. Tổng hợp acid nucleic

2.2.1. Tổng hợp ADN

Tổng hợp ADN là một quá trình tái bản xảy ra ở hầu hết tế bào và đặc biệt phức tạp ở tế bào có nhân. Quá trình này được nghiên cứu đầu tiên ở mức enzym

bởi Kornberg. Qua nghiên cứu của Kornberg và nhiều tác giả khác đã giả thiết sự tái bản ADN qua nhiều giai đoạn theo trình tự sau (hình 5.10):

Giai đoạn mở đầu

Nhận diện điểm khởi đầu (*ori*) của quá trình tái bản: tại điểm khởi đầu xảy ra sự kết hợp của protein nhận diện điểm khởi đầu với một đoạn ADN (*ori*). Ví dụ ở *E.Coli* điểm mở đầu là đoạn *ori C* sẽ kết hợp với protein *dnaA* tạo phức hợp khởi đầu. Sự kết hợp giữa *ori* và protein giúp xác định điểm khởi đầu của quá trình tái bản ADN

Dưới tác dụng của *helicase* sợi đôi ADN được tháo xoắn. Trên các đoạn ADN đơn sau khi được tháo xoắn có nhiều phân tử SSB protein gắn vào nhằm giữ cấu trúc sợi đơn không bị xoắn kép trở lại.

ADN *primase* xúc tác tổng hợp những sợi ARN mỗi ngắn khoảng 10–200 nucleotid trên chuỗi chậm. Các mẫu ARN mỗi này cần cho sự tổng hợp các đoạn okazaki.

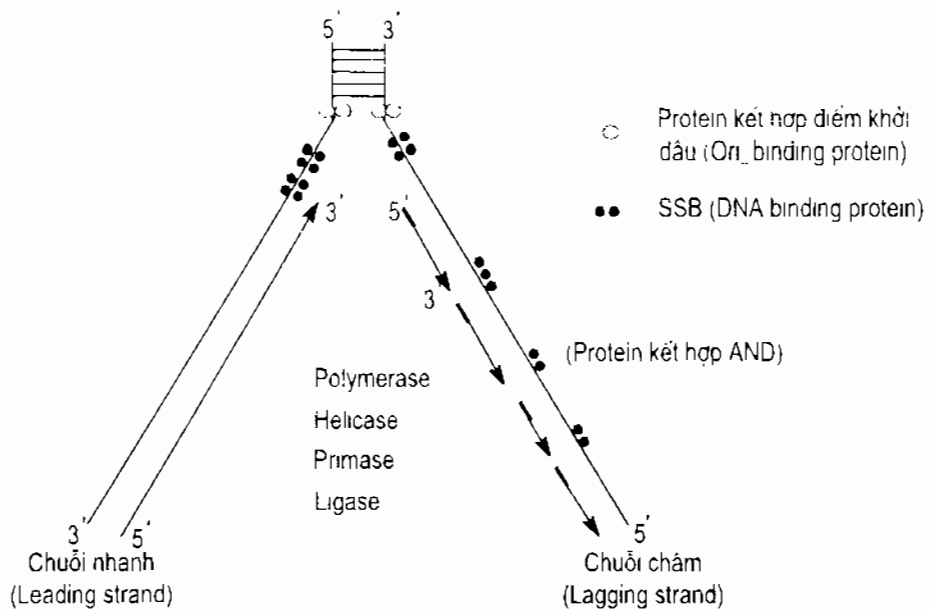
Giai đoạn kéo dài

Sợi nhanh (*leading strand*) được tổng hợp liên tục dưới tác dụng của ADN *polymerase*.

Trên sợi chậm (*lagging strand*) ADN *polymerase III* xúc tác tổng hợp những đoạn okazaki (1000–2000 nucleotid) nối tiếp với ARN mỗi. Sau đó ARN mỗi được tách ra và các đoạn okazaki này nối lại với nhau nhờ enzym ADN *ligase*.

Giai đoạn kết thúc

Người ta còn biết rất ít về giai đoạn này.



Hình 5.10. Tổng hợp ADN

Các thương tổn có thể xảy ra trên ADN

Sự sai lầm khi kẹp đôi trong quá trình tái bản có thể tích lũy tạo đột biến, ở E. Coli tỷ lệ sai lầm là $10^{-9} - 10^{-10}$. Nhưng may mắn là phần lớn các sai lầm xảy ra trên ADN không mã hoá protein và thêm vào đó các sai lầm này có thể được sửa chữa.

Sai lầm tạo ra do các tác nhân môi trường, do các yếu tố vật lý và hoá học. Các thương tổn này được chia làm bốn loại.

Biến đổi trên một base

- Khử purin
- Khử amin của cytosin và uracil
- Khử amin của adenin và hypoxanthin
- Alkyl hoá base
- Thêm vào hay mất đi một nucleotid
- Sử dụng thành phần có cấu tạo tương tự base nitơ để tổng hợp nucleotid

Biến đổi trên hai base

- Tia UV tạo dimer giữa hai thymin

Mất đoạn

- Do bức xạ ion hoá
- Do chất phóng xạ
- Do các gốc oxy hoá tự do

Xuất hiện các liên kết

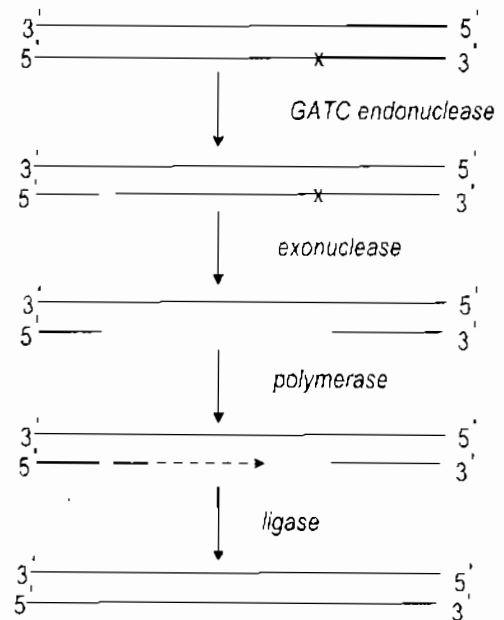
- Giữa các base trong cùng chuỗi hay giữa hai chuỗi

Các hệ thống sửa chữa thương tổn

Để sửa chữa các sai sót và thương tổn xảy ra trên các ADN, tế bào có hàng loạt các enzym, protein tham gia trong quá trình này. Người ta chia thành bốn hệ thống sửa chữa như sau:

Sửa chữa sự kẹp đôi không đúng trong quá trình tái bản

Ở E. Coli có 3 protein (Mut S, Mut C và Mut H) tham gia xác định sai lầm trên chuỗi ADN. Tiếp theo các enzym ligase, polymerase, SSB loại bỏ sai lầm và tạo lại chuỗi.



Hình 5.11. Sửa chữa sự kẹp đôi không đúng

Hệ thống sửa chữa theo cách cắt nucleotid

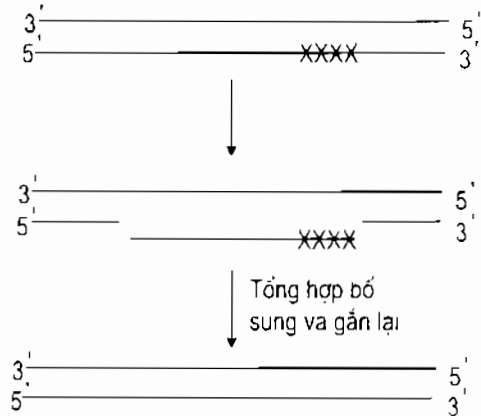
Hệ thống này sửa chữa các thương tổn cấu trúc một đoạn trên ADN. Các enzym tham gia như exonuclease, ADN polymerase và ADN ligase.

Sửa chữa theo cách cắt base

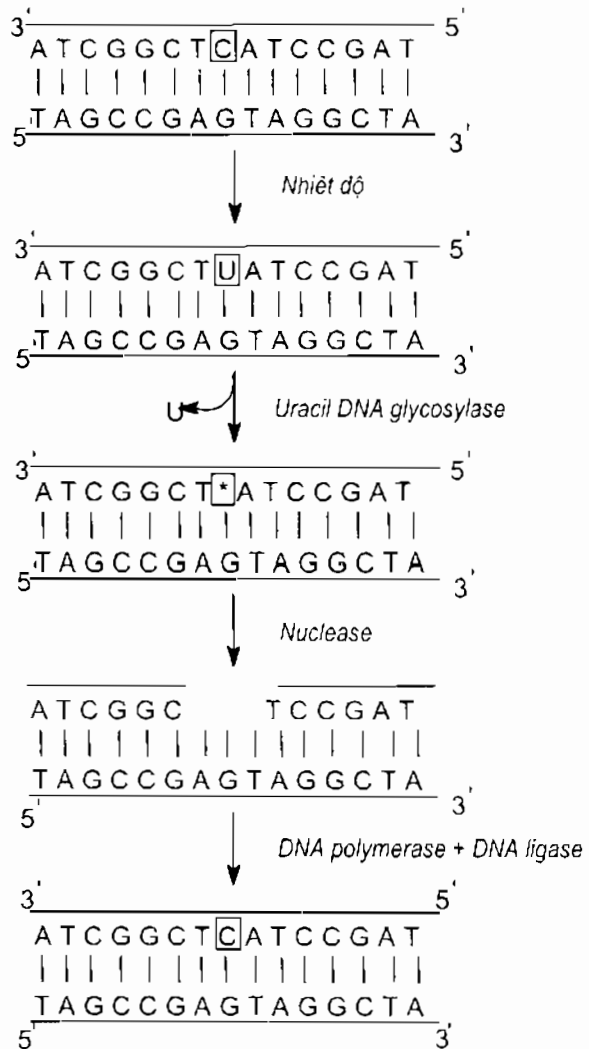
Sửa chữa các thương tổn như khử purin, các base không bình thường, các base bị alkyl hoá, sự tạo dime... các enzym tham gia hệ thống sửa chữa này là ADN glycosylase, nuclease, ADN polymerase và ADN ligase.

Hệ thống sửa chữa theo cách cắt chuỗi đôi.

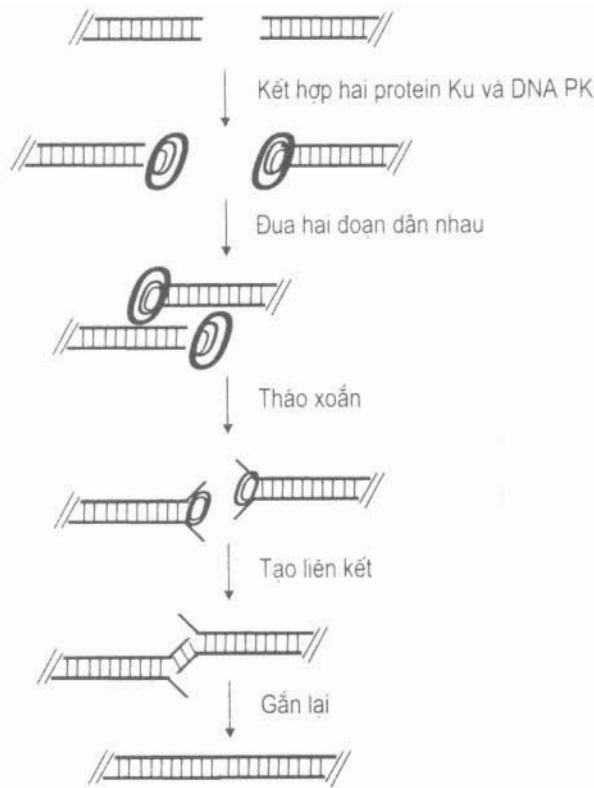
Hai protein cần cho hệ thống sửa chữa này là Ku và ADN-PK (ADN protein kinase), chúng sẽ gắn vào hai đầu của đoạn ADN giúp tách rời hai đầu. tiếp theo hai đầu này được tháo xoắn. Các nucleotid sai sẽ được cắt bỏ bởi exonuclease, sau đó ADN ligase sẽ gắn hai đoạn lại.



Hình 5.12. Sửa chữa theo cách cắt nucleotid



Hình 5.13. Sửa chữa theo cách cắt base



Hình 5.14. Sửa chữa theo cách cắt chuỗi đôi

2.2.2. Tổng hợp ARN (transcription)

ARN polymerase phụ thuộc ARN là enzym phụ trách tổng hợp ARN, không cần mồi để bắt đầu tổng hợp, nó gắn vào một vị trí khởi đầu đặc biệt trên chuỗi ADN khuôn gọi là promoter và sự tổng hợp được khởi đầu. Đơn vị sao chép được định nghĩa là một vùng trên đoạn ADN khuôn có chứa các vị trí dấu hiệu cho sự khởi đầu, kéo dài và dấu hiệu kết thúc. ARN được tổng hợp có chiều từ 5'–3'.

2.2.2.1. Các giai đoạn của một quá trình tổng hợp ARN

Giai đoạn khởi đầu

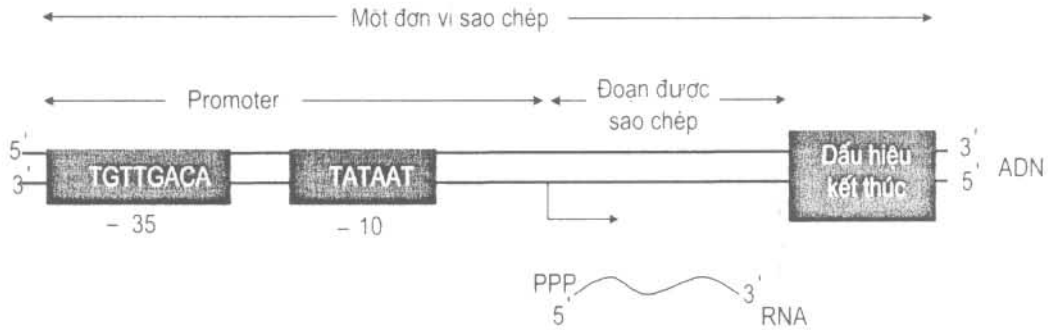
ARN liên kết với promoter ADN tại vị trí –35 tạo thành phức hợp đóng. Sau đó ARN polymerase di chuyển đến vị trí –10 tạo thành phức hợp mở. Một vùng của chuỗi xoắn kép được tháo xoắn. ARN polymerase tiến hành tổng hợp ARN.

Giai đoạn kéo dài

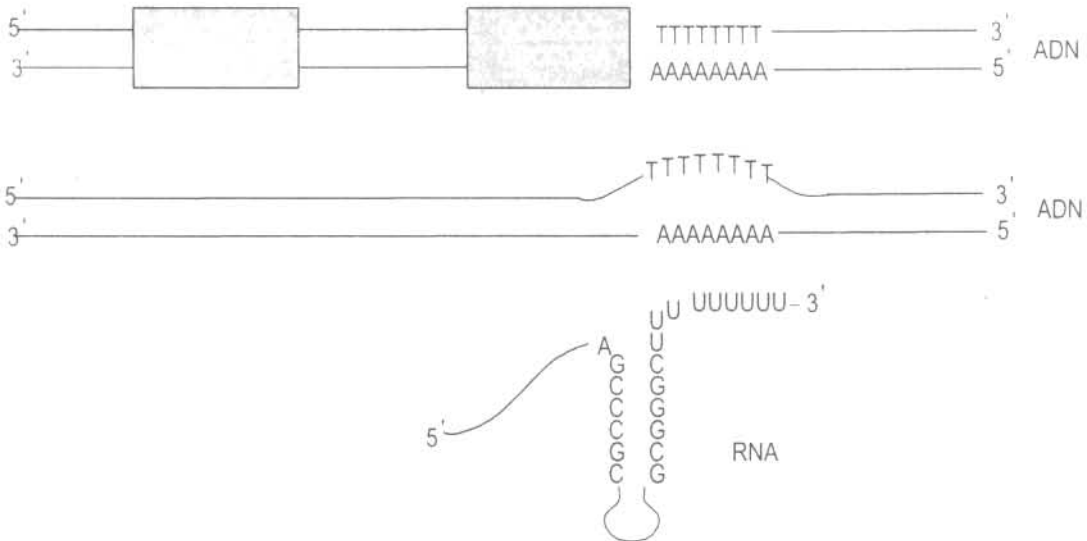
ARN di chuyển dần dọc chiều dài của đoạn ADN theo chiều 3'–5', ARN được tổng hợp có chiều 5'–3'. Giai đoạn kéo dài chuỗi được tiếp tục đến khi polymerase gặp đoạn kết thúc.

Giai đoạn kết thúc

Dấu hiệu kết thúc là một đoạn các nucleotid A và đoạn có chứa các nucleotid có tính chất bổ sung tạo thành kẹp đôi xoắn kép trên ADN khuôn. Sau khi ARN tổng hợp một loạt các U, đoạn ARN trước đó có thể tự bổ sung thành đoạn kẹp đôi gấp khúc, thì ARN dừng tổng hợp và được giải phóng khỏi ADN.



Hình 5.15. Một đơn vị sao chép



Hình 5.16. Sao chép – tổng hợp ARN

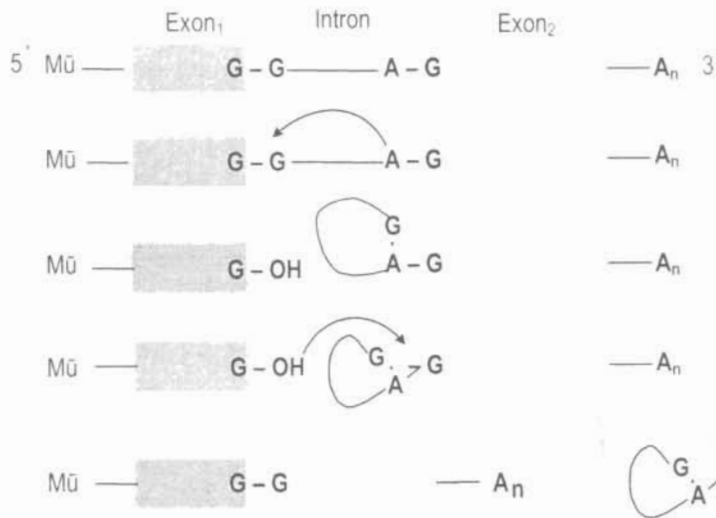
2.2.2.2. Sự hoàn thiện các ARN sau quá trình sao chép

Các ARN từ quá trình sao chép là các tiền ARN. Các phân tử này phải trải qua quá trình hoàn thiện để tạo các ARN trưởng thành.

Sự hoàn thiện ARN thông tin (ARNm)

Quá trình biến đổi ARNm gồm các giai đoạn sau:

- Cắt các đoạn intron (đoạn không mã hoá).
- Tạo mũ 7-methylguanosin ở đầu 5'.
- Gắn thêm đuôi poly A.



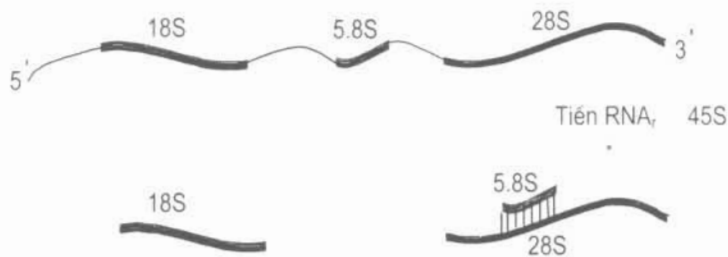
Hình 5.17. Sự hoàn thiện ARNm

Sự hoàn thiện ARN vận chuyển (ARNt)

Quá trình hoàn thiện gồm các bước sau:

- Cắt bỏ các đoạn intron nối liền exon.
- Cắt các nucleotid ở đầu 5' và 3'.
- Gắn thêm CCA ở đầu 3'.
- Thay đổi một số base.

Sự hoàn thiện ARN ribosom (ARNr)



Hình 5.18. Sự hoàn thiện ARNr

3. BỆNH LIÊN QUAN ĐẾN RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ NUCLEOTID

3.1. Rối loạn thoái hoá nucleotid purin

3.1.1. Gout

Trong bệnh gout, acid uric trong máu có thể tăng 7–8g/100ml dẫn đến sự kết tinh và lắng đọng urat trong các tổ chức sụn, bao gân, túi nhầy của các khớp, thận, đôi khi cả trong da và cơ. Xung quanh chỗ ứ đọng urat kết tinh là tổ chức viêm,

hình thành tổ chức hạt bao quanh các mô chức, và bằng cách này tạo các hạt gout to nhỏ khác nhau thường gặp ở các khớp ngón chân ngón tay gây viêm khớp mạn tính và biến dạng khớp. Thường các bệnh nhân có khuynh hướng xơ cứng động mạch và tăng huyết áp. Nếu uric kết tinh nhiều trong thận có thể gây suy chức năng thận.

Nguyên nhân:

Acid uric tăng do các nguyên nhân sau:

- Ở vài bệnh nhân, PRPP synthase không đáp ứng với cơ chế ức chế ngược (feedback) của purin nucleosid diphosphat.

- Do thiếu hụt một phần HGPRT (hypoxanthin – guanin phosphoribosyl transferase) nên dẫn tới tăng lượng PRPP trong tế bào và dẫn theo sự gia tăng tổng hợp mới nhân purin. Sự thiếu hụt một phần không gây triệu chứng thần kinh như hội chứng Lesch–Nyhan.

Điều trị:

Allopurinol là dược phẩm quan trọng điều trị gout: nó ức chế quá trình sản xuất acid uric.

Allopurinol bị oxy hoá bởi xanthin oxidase cho oxy purinol.

Oxy purinol kết hợp chặt với xanthin oxidase nên ức chế khả năng oxy hoá của enzym này.

Allopurinol phản ứng với PRPP với xúc tác của HGPRT giúp làm giảm PRPP và do đó làm giảm quá trình tổng hợp mới purin.

Colchicin là dược phẩm có tính kháng viêm dùng cho gout, nó giúp ngăn sự tập trung bạch cầu ở các tổ chức viêm.

3.1.2. Hội chứng Lesch – Nyhan

Hội chứng di truyền do gen trên nhiễm sắc thể X. Do suy giảm hoàn toàn hoạt động của HGPRT nên gây ra tăng quá trình tổng hợp purin. Vì HGPRT ở bệnh nhân hầu như không hoạt động nên con đường “tận dụng lại” hypoxanthin và guanin không hoạt động kéo theo việc tăng PRPP đồng thời IMP và GMP giảm. Điều này dẫn đến tăng tổng hợp mới purin.

Triệu chứng: tăng uric máu, tạo sỏi uric và đặc biệt là triệu chứng thần kinh như chậm phát triển trí não. Triệu chứng thần kinh có thể vì não là tổ chức sử dụng con đường tổng hợp nucleotid chính là con đường “tận dụng lại”.

Điều trị: allopurinol làm giảm sự tạo acid uric nhưng không có tác dụng giảm triệu chứng thần kinh và không có hoạt tính của HGPRT nên PRPP không thể phản ứng với allopurinol do đó không làm giảm quá trình tổng hợp mới purin.

3.1.3. Bệnh Von Gierke

Do thiếu năng hoạt tính của glucose 6-phosphatase dẫn đến sự tăng ribose phosphat. Tăng ribose phosphat dẫn đến tăng PRPP. PRPP gây tăng quá trình tổng hợp mới purin.

3.1.4. Bệnh giảm uric máu

Giảm uric máu đồng thời với tăng đào thải hypoxanthin và xanthin do suy giảm xanthin oxidase nguyên nhân từ tổn thương gan hay khiếm khuyết trên gen. Triệu chứng là tăng xanthin trong nước tiểu và sỏi xanthin.

3.1.5. Rối loạn gây suy giảm miễn dịch

• Do suy giảm adenosin deaminase (ADA)

Khi suy giảm ADA lượng deoxyadenosin và adenosin sẽ cao do không được tiếp tục thoái hoá chuyển thành deoxyinosin và inosin. Nồng độ cao dATP (do giảm thoái hoá) sẽ ức chế ribonucleotid reductase và do đó ức chế tổng hợp ADN. Các tế bào bạch cầu đặc biệt là tế bào B và tế bào T sẽ giảm do không tăng sinh bình thường gây suy giảm miễn dịch.

Triệu chứng suy giảm miễn dịch xuất hiện khi bệnh nhân được 6 tháng tuổi là nhiễm khuẩn mạn tính, chậm phát triển và bệnh nhân thường chết sau 18 tuổi.

Điều trị: ghép tủy xương.

• Do suy giảm purin nucleosid phosphorylase

Việc suy giảm enzym này gây tích lũy dGTP. Giống như dATP, dGTP ức chế ribonucleotid reductase nhưng ở mức độ khác nhau.

Trong trường hợp này chỉ có tế bào T bị giảm, còn tế bào B không bị ảnh hưởng (chưa rõ nguyên nhân). Triệu chứng là nhiễm khuẩn mạn tính.

Chưa có phương pháp điều trị. Bệnh nhân được nuôi trong môi trường ít nhiễm khuẩn.

3.2. Rối loạn thoái hoá nucleotid pyrimidin

Không giống như sản phẩm thoái hoá của purin, sản phẩm thoái hoá của pyrimidin dễ tan trong nước hơn nên ít gây các triệu chứng hơn trong trường hợp rối loạn thoái hoá. Sản phẩm thoái hoá của pyrimidin tăng trong nước tiểu trong trường hợp ung thư bạch cầu, khi chụp tia X do có sự phá hủy ADN.

Bệnh tăng acid orotic trong nước tiểu

Do khiếm khuyết orotat phosphoribosyltransferase và orotidin 5' – phosphat decarboxylase nên orotidin 5' – phosphat không được chuyển thành UMP và vì thế

tích lũy. Khi UMP giảm sẽ giảm tổng hợp ADN và ARN gây triệu chứng là thiếu máu và chậm phát triển.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Bộ môn Hoá sinh – Trường Đại học Y Hà Nội. *Hoá sinh*. NXB Y học Hà Nội, 2001.
2. Bộ môn Hoá sinh. Trường Đại học Y – Dược TPHCM. *Hoá sinh Y học*. NXB Y học. TP HCM, 2003.
3. Bộ Y tế, Vụ Khoa học và Đào tạo. *Hoá sinh học*. NXB Y học Hà Nội, 2005.
4. Victor L. Davison, Donald b. Sittman. *Biochemistry*, 3 th edition, Harwal Publishing, 1994.
5. P.N. Campbell. *Biochemistry Illustrated*, 4 th edition, Churchill livingston, 2000.
6. Robert K. Murray, Daryl K. Granner, Victor W. Rodwell, *Harper's Illustrated Biochemistry 27th edition – Lange Medical Books/Mcgraw – Hill*, 2006.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn một hay nhiều câu đúng trong các câu sau

1. Nguyên nhân tăng acid uric trong bệnh Gout là do
 - a. PRPP synthase không đáp ứng với tác dụng ức chế của purin nucleosid diphosphat
 - b. Do thiếu hụt một phần hypoxanthin – guanin phosphoribosyl transferase
 - c. Do tăng lượng PRPP trong tế bào
 - d. Do tăng tổng hợp mới nhân purin
2. Các rối loạn chuyển hoá trong hội chứng Lesch – Nyhan
 - a. Quá trình phosphoribosyl hoá hypoxanthin và guanin không hoạt động
 - b. Giảm IMP và GMP
 - c. Giảm PRPP
 - d. Tăng PRPP
3. Nguyên liệu chính tham gia vào quá trình tổng hợp nucleotid nhân purin theo con đường “tận dụng lại” là
 - a. Nucleotid purin
 - b. Base purin
 - c. Nucleosid nhân purin
 - d. PRPP

4. Các enzym tham gia vào quá trình thoái hoá nucleotid nhân purin
 - a. Deaminase
 - b. Oxidase
 - c. Nucleotidase
 - d. Nucleosidase
5. Các enzym trong quá trình tổng hợp nhân purin bị ức chế bởi cả AMP, GMP, IMP (cơ chế feedback)
 - a. Adenylosuccinat synthase
 - b. Ribose phosphat pyrophosphokinase
 - c. PRPP glutamyl phosphokinase
 - d. PRPP glutamyl amidotransferase
6. Trong quá trình tổng hợp nhân purin, phản ứng tiếp theo của 5 – phosphoβ – D – Ribosylamin là phản ứng với
 - a. Metyl H4 folat
 - b. Glycin
 - c. Formyl H4 folat
 - d. Glutamin
7. Trong quá trình tổng hợp nhân purin, phản ứng tiếp theo của Formyl glicinamid ribosyl – 5 – phosphat là phản ứng với
 - a. Formyl H4 folat
 - b. Aspartat
 - c. Glutamin
 - d. Glycin
8. Trong quá trình tổng hợp nhân pyrimidin, phản ứng tiếp theo của UTP là phản ứng với
 - a. Metyl H4 folat
 - b. PRPP
 - c. ATP
 - d. Glutamin
9. Trong quá trình tổng hợp nhân pyrimidin, phản ứng tiếp theo của dUMP là phản ứng với
 - a. Metyl H4 folat
 - b. PRPP

- c. ATP
 - d. Glutamin
10. Phản ứng chính trong quá trình thoái hoá nucleotid nhân pyrimidin
- a. Thủy phân phân đường
 - b. Khử amin
 - c. Oxy hoá
 - d. Thủy phân liên kết amid

Điền vào chỗ trống các câu sau

11. Rối loạn do suy giảm Adenosin deaminase có biểu hiện là.....(A)..... do (B).....
12. Cơ chế tác dụng của Allopurinol trong điều trị bệnh Gout là
.....
.....
13. Nguồn Ribose-5-phosphat sử dụng cho tổng hợp PRPP được cung cấp từ(A)..... và từ(B).....
14. PRPP được sử dụng cho quá trình(A)..... và quá trình(B).....
15. Phản ứng chính của quá trình tổng hợp nucleotid purin ở não, hồng cầu và bạch cầu đa nhân là
.....
.....

CÂU HỎI NGHIÊN CỨU BÀI HỌC

1. Chuyển hoá chính của nguồn acid nucleic từ thức ăn ?
2. Nguyên liệu sử dụng cho quá trình phosphoribosyl hoá trong quá trình tổng hợp nucleotid nhân purin theo con đường "tận dụng lại" ?
3. Những phản ứng chính của quá trình tổng hợp nucleotid purin ở não, hồng cầu và bạch cầu đa nhân là?
4. Cơ chế tác dụng của allopurinol trong điều trị bệnh gout ?

Chương 6

LIÊN QUAN VÀ ĐIỀU HÒA CHUYỂN HOÁ

MỤC TIÊU

1. Trình bày được bằng sơ đồ sự liên quan giữa các chuyển hoá glucid, lipid, protein và acid nucleic.
2. Nêu được tính thống nhất của các chuyển hoá, sự biến đổi qua lại và sự không thể thay thế nhau hoàn toàn được của các chuyển hoá này.
3. Giải thích được các cơ chế điều hòa chuyển hoá ở mức tế bào.

Mặc dù có những con đường chuyển hoá riêng biệt nhưng các chuyển hoá của glucid, lipid, protein và acid nucleic đều có những điểm chung và có mối liên quan mật thiết với nhau hình thành nên quá trình chuyển hoá chung của cơ thể.

Sự tổng hợp và thoái hoá các chất trong cơ thể luôn được kiểm soát chặt chẽ bởi tế bào và được điều hòa phù hợp với nhu cầu của cơ thể.

1. LIÊN QUAN GIỮA CÁC QUÁ TRÌNH CHUYỂN HOÁ

1.1. Sơ đồ liên quan chuyển hoá các chất

Sự liên quan giữa các quá trình chuyển hoá trong cơ thể được biểu thị qua sơ đồ sau (hình 6.1).

1.2. Sự thống nhất chuyển hoá

Thể hiện ở các mặt sau:

+ Chu trình acid citric

– Là giai đoạn thoái hoá cuối cùng của glucid, lipid, protein.

– Các con đường chuyển hoá của glucid, lipid, protein đều dẫn đến một sản phẩm chung là acetyl CoA.

– Acetyl CoA bị oxy hoá trong chu trình acid citric tạo CO_2 và H_2O .

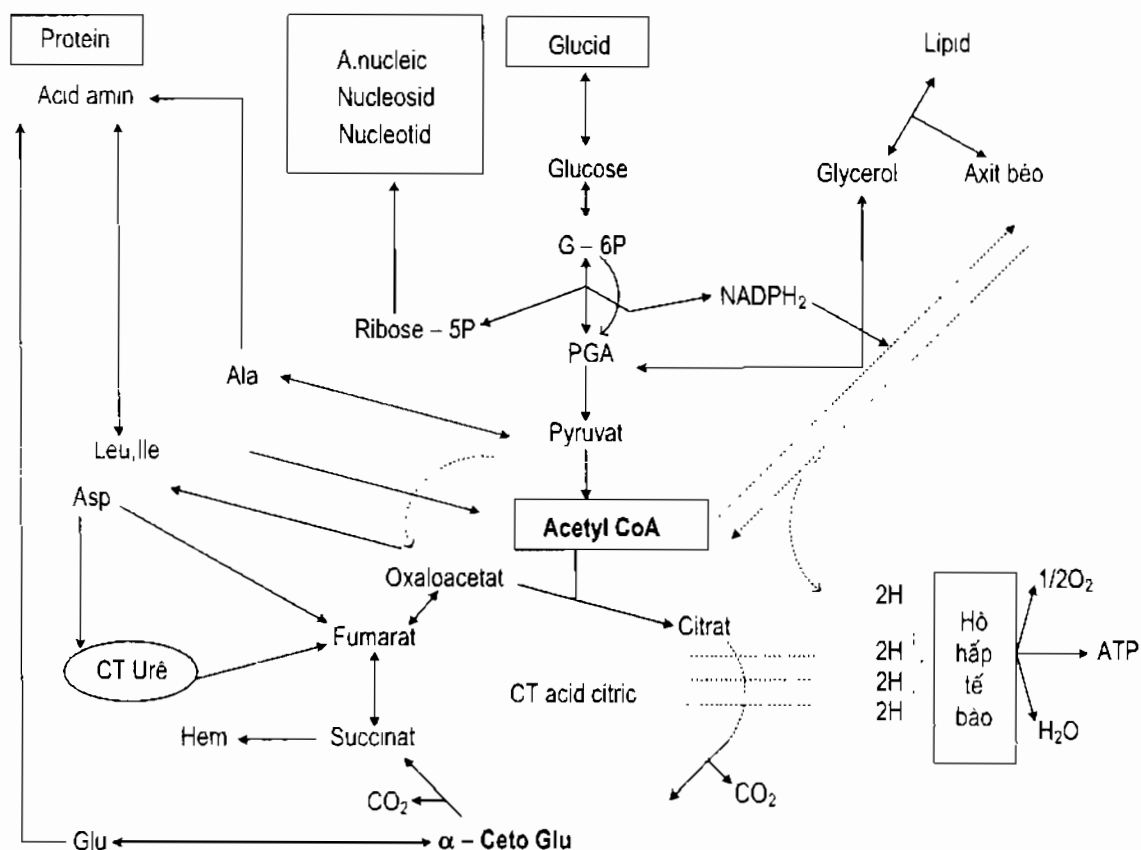
+ Hô hấp tế bào

Qua quá trình hô hấp tế bào, glucid, lipid, protein đều bị oxy hoá theo những cơ chế và hệ thống enzym chung của quá trình này, tạo CO_2 (khử carboxyl bởi

decarboxylase), tách dần từ 2H và đưa tới O₂ thở vào qua chuỗi hô hấp tế bào (oxy hoá sinh học) tạo thành H₂O.

+ Tích trữ và sử dụng năng lượng

Năng lượng giải phóng từ sự oxy hoá glucid, lipid, protein ở các mức độ khác nhau, nhưng đều được sử dụng bằng hai dạng như nhau là phát nhiệt và dự trữ dưới dạng ATP. Chúng ta không thể phân biệt được nguồn gốc ATP từ chuyển hoá nào của các chất.



Hình 6.1. Sơ đồ liên quan chuyển hoá các chất

1.3. Sự biến đổi qua lại giữa glucid, lipid và protein

Sự biến đổi qua lại giữa glucid, lipid và protein thông qua những chất "ngã ba đường". Những chất này vừa là sản phẩm thoái hoá chung, vừa là tiền chất cho sự tổng hợp các chất. Ví dụ: pyruvat, oxaloacetat, acetyl CoA.

Một ví dụ chứng minh là khi sử dụng acetat ¹⁴C đưa vào cơ thể sinh vật thì thấy xuất hiện ¹⁴C trong các phân tử glucid, lipid, protein. Điều này chứng tỏ rằng acetat là tiền chất chung của glucid, lipid, protein.

Pyruvat là sản phẩm khử amin của acid amin alanin. Pyruvat có thể được tổng hợp thành glucid qua quá trình tân tạo glucose; đồng thời pyruvat có thể chuyển hoá thành acetyl CoA tham gia vào quá trình tổng hợp acid béo.

Phosphoglyceraldehyd (PGA) là sản phẩm từ sự khử hydro của glycerol có nguồn gốc lipid (thành PDA (phosphodioxyceton) rồi thành PGA). PGA có thể tổng hợp glucid qua quá trình tân tạo glucose hoặc chuyển thành pyruvat. Pyruvat có thể được amin hoá thành acid amin là alanin.

Như vậy ta thấy có sự biến đổi qua lại giữa glucid, lipid và protein. Tuy nhiên, chúng không thể thay thế nhau hoàn toàn được vì:

– Glucid là nguồn năng lượng chủ yếu của cơ thể (một glucose đi đến chu trình acid citric cung cấp 38 ATP).

– Đối với lipid: có các acid béo cần thiết mà cơ thể không thể tổng hợp được (acid linoleic, acid linolenic).

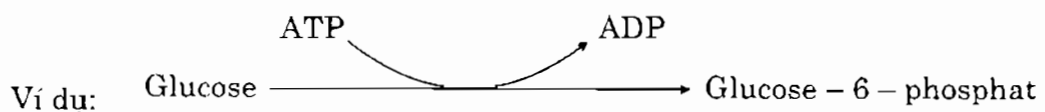
– Đối với protein: có các acid amin cần thiết mà cơ thể không thể tổng hợp được.

Do đó để cơ thể phát triển tốt, cần chế độ dinh dưỡng hợp lý, đầy đủ các chất với tỷ lệ nhất định.

1.4. Sự liên hợp giữa các phản ứng và các quá trình

Sự liên quan chuyển hoá còn là sự liên hợp giữa các phản ứng và quá trình.

– Phản ứng liên hợp: kết hợp 2 phản ứng giải phóng (thoái hoá) và thu (tổng hợp) năng lượng.



Phản ứng tổng hợp glucose – 6 – phosphat là phản ứng thu năng lượng và phản ứng thủy phân ATP là phản ứng giải phóng năng lượng.

– Các quá trình chuyển hoá: liên quan với nhau qua những sản phẩm chuyển hoá.

+ Thoái hoá glucid (theo con đường hexose monophosphat) cung cấp NADPHH⁺ cho sự tổng hợp acid béo và ribose – 5 – phosphat cho sự tổng hợp nucleosid, nucleotid và acid nucleic.

+ Thoái hoá glucid (theo con đường hexose diphosphat) cung cấp oxaloacetic giúp ngưng tụ acetyl CoA (sản phẩm của sự oxy hoá acid béo) vào chu trình acid citric.

+ Chu trình acid citric liên quan với chu trình urê qua aspartat (aspartat đóng vai trò trung gian chuyển vận nhóm NH₂ cho chu trình urê).

+ Chu trình acid citric cung cấp succinyl CoA cho quá trình tạo Hem.

1.5. Quan hệ chuyển hoá giữa các bào quan trong tế bào

Ty thể:

- Là nơi xảy ra quá trình chuyển hoá năng lượng mạnh mẽ.
- Là nơi cung cấp năng lượng (ATP) cho các bộ phận khác của tế bào, đảm bảo cho các hoạt động của tế bào.

Nhân tế bào:

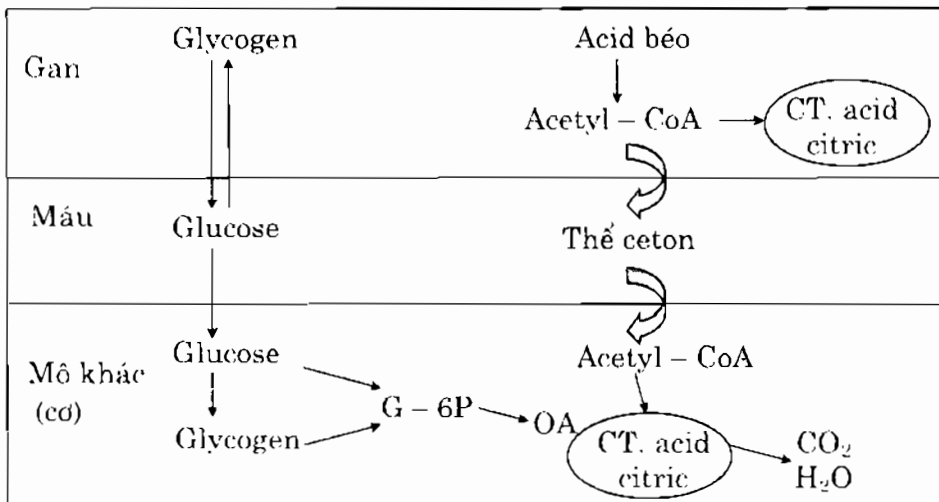
- Tổng hợp ARN cho sự tổng hợp protein ở ribbosome.
- Tổng hợp NAD cho các quá trình khử hydro của ty thể và các nơi khác.

1.6. Quan hệ chuyển hoá giữa các mô

Ngoài các quá trình chuyển hoá chung, mỗi mô đều có đặc điểm và chức năng chuyển hoá riêng, nhưng có liên quan lẫn nhau.

1.6.1. Gan (trung tâm trong mối liên quan chuyển hoá giữa các mô)

- Có chức năng glycogen (tổng hợp glycogen dự trữ và phân ly thành glucose vào máu khi cần để cung cấp cho các mô).
- Quá trình β – oxy hoá acid béo bão hòa xảy ra chủ yếu ở gan.



Hình 6.2. Quan hệ chuyển hoá giữa các mô.

Chú thích: OA: oxaloacetat; CT: chu trình.

1.6.2. Não

Não cần được cung cấp thường xuyên glucose và oxy. Nguồn năng lượng chủ yếu cung cấp cho não là từ glucose máu thoái hoá theo con đường hexose diphosphat hiếu khí. Khi đói, các thể ceton (acetoacetat và β – hydroxybutyrat) thay thế glucose cung cấp năng lượng cho não.

2. ĐIỀU HÒA CHUYỂN HOÁ

Một đặc điểm của cơ thể sống là khả năng tự điều hòa. Sự điều hòa được thể hiện ở hai mức độ khác nhau: mức tế bào (điều hòa chuyển hoá) và toàn cơ thể (kiểm soát chuyển hoá nhờ hormon, thần kinh). Cơ chế của sự điều hòa bao giờ cũng là cơ chế phân tử. Trong một tế bào, cơ chế điều hòa chủ yếu là ảnh hưởng đến hoạt tính của enzym hoặc ảnh hưởng đến sinh tổng hợp enzym.

2.1. Điều hòa nhờ cơ chế làm thay đổi hoạt tính của enzym

(Xem phần 4 chương 6: Enzym và xúc tác sinh học, hoá sinh học tập 1. BYT, NXB Y học 2007).

2.2. Điều hòa nhờ cơ chế ảnh hưởng đến sự sinh tổng hợp enzym: quan niệm về operon

Người ta đã biết các vi khuẩn tổng hợp những enzym thích hợp cho mình tùy thuộc vào môi trường dinh dưỡng.

Có hai loại enzym:

– Enzym cấu tạo: là những thành phần cơ bản của hoạt động tế bào, ví dụ enzym của sự đường phân.

Những enzym này được sản xuất với một lượng không thay đổi mặc dù các điều kiện chuyển hoá thay đổi.

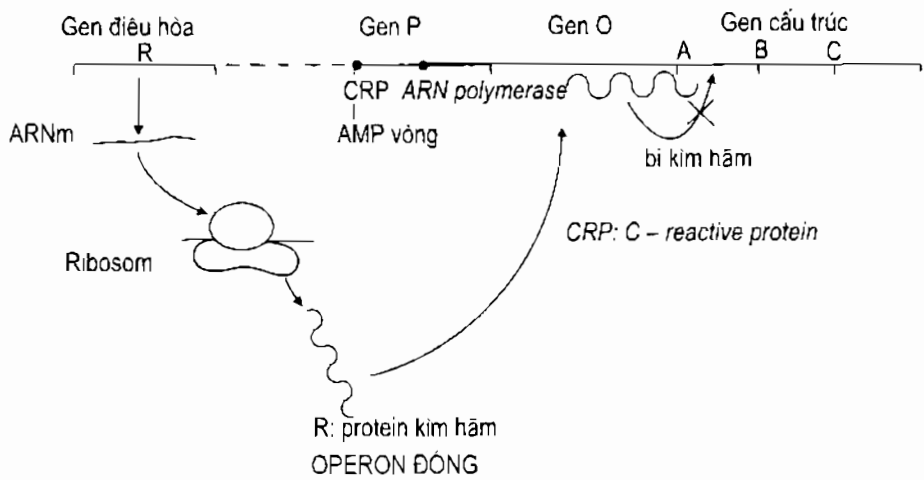
– Enzym cảm ứng: các enzym này trái lại chỉ được tổng hợp với một lượng cần thiết khi tế bào cần đến.

Jacob và Monod (1961) đưa ra mô hình operon để giải thích cơ chế điều hòa tổng hợp của enzym như sau: một operon là một tập hợp của các gen tạo thành một đơn vị chức năng. Một operon gồm (hình 6.5):

+ Các gen cấu trúc (cistron): chứa mã tổng hợp protein đặc trưng.

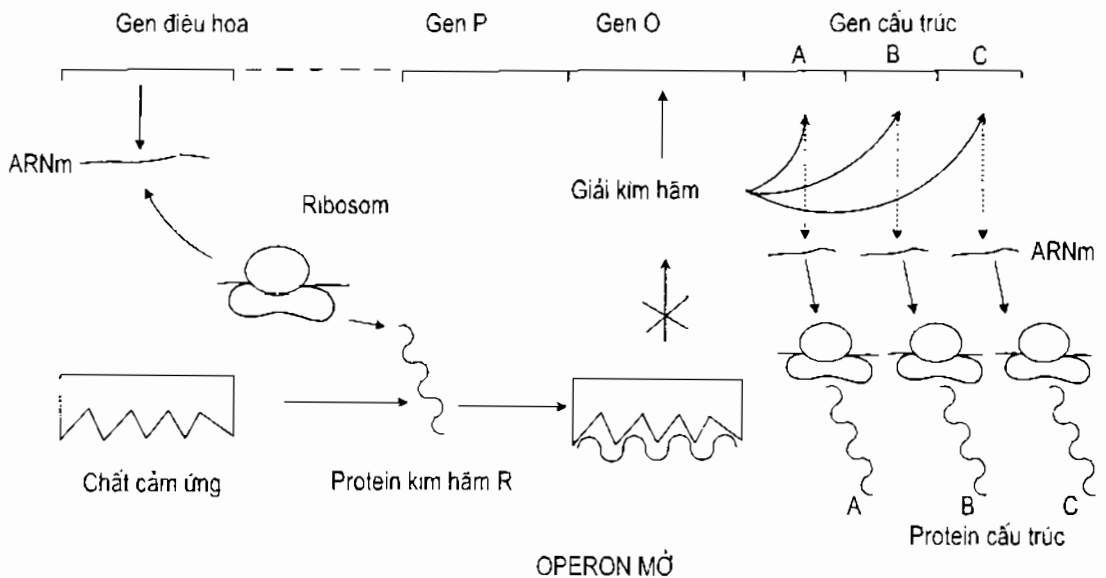
+ Một gen khởi động P (promotor): là nơi gắn ARN polymerase. Gen khởi động có hai trung tâm: một trung tâm gắn ARN polymerase và một trung tâm gắn phức hợp CRP – AMP vòng (CRP = C – reactive protein: là protein thu nhận AMP vòng).

+ Gen điều khiển O (operator): gen này sát với gen P có chức năng chỉ huy sự hoạt động của các gen cấu trúc hoặc làm ngừng hoạt động của các gen này. Operator khi được kết hợp với chất kìm hãm R (represser) sản xuất ra bởi gen điều hòa sẽ ngăn chặn quá trình phiên mã. Trong trường hợp này operon sẽ không hoạt động: operon đóng (hình 6.5).



Hình 6.5. Sự điều khiển tổng hợp protein – hệ thống operon đóng

+ Gen điều hòa R (regulator): gen này tổng hợp ra chất kim hãm R (bản chất là một protein). Chất kim hãm có hai ái lực: hoặc kết hợp với gen O, hoặc kết hợp với chất cảm ứng. Ái lực của chất kim hãm đối với gen O được thay đổi bởi tác dụng của chất cảm ứng hoặc chất đồng kim hãm (corepressor). Khi chất kim hãm kết hợp với chất cảm ứng thì gen O được giải kim hãm và quá trình phiên mã các gen cấu trúc được tiến hành. Trong trường hợp này gọi là operon mở (hình 6.6).

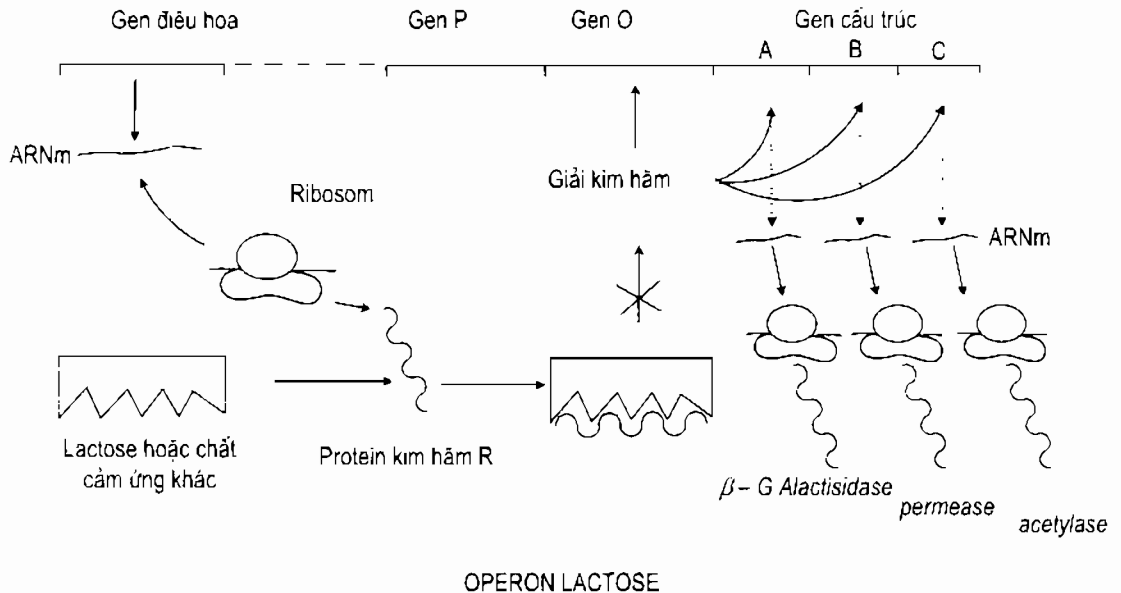


Hình 6.6. Sự điều khiển tổng hợp protein: hệ thống operon mở

– Operon lactose

Lý thuyết về operon của Jacob và Monod đã được chứng minh bằng thực nghiệm khi nuôi cấy *E. coli*. Trong môi trường không có lactose hoặc không có một chất cảm ứng khác thì không thấy có sự tổng hợp các enzym chuyển hoá lactose.

Khi có mặt lactose hay một chất cảm ứng khác (như isopropylthiogalactosid), chất kim hãm kết hợp với lactose (hoặc chất cảm ứng khác) tạo phức hợp “cảm ứng – kim hãm” không gắn được vào gen O. Lúc này có sự phiên mã các gen cấu trúc tạo ra các ARNm để có sự tổng hợp ba enzym chuyển hoá lactose là: β – galactosidase, permease và acetylase (hình 6.7).



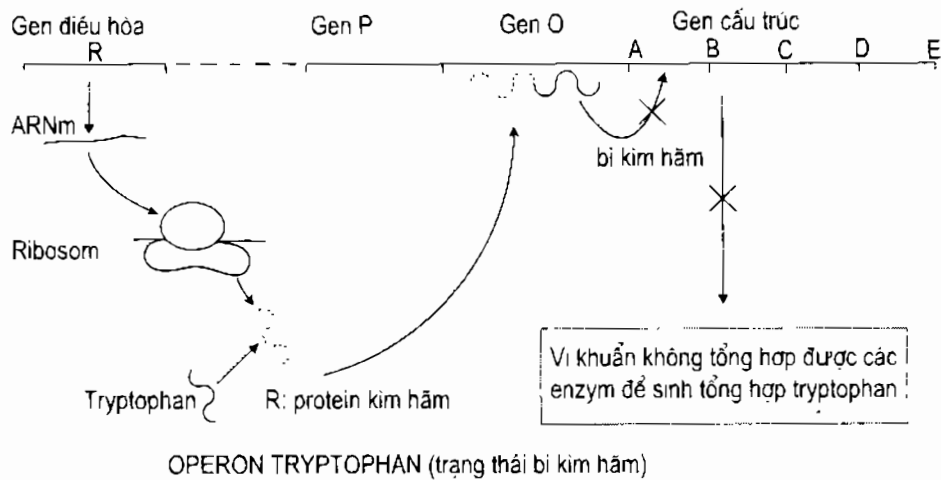
Hình 6.7. Operon lactose ở trạng thái cảm ứng

– Operon tryptophan

Operon tryptophan gồm 5 gen cấu trúc tương ứng với 5 enzym cần thiết cho sự tổng hợp acid amin này ở vi khuẩn.

Ở operon tryptophan, hiện tượng xảy ra ngược lại với operon lactose. Khi nồng độ tryptophan trong tế bào vi khuẩn thấp (nhu cầu về tryptophan tăng cao), operon ở trạng thái hoạt động (operon mở) để acid amin được tổng hợp. Khi nồng độ tryptophan trong tế bào vi khuẩn cao, operon bị kim hãm.

Mô hình của Jacob và Monod cũng được áp dụng để giải thích trong trường hợp này (hình 6.8). Chất kim hãm R' trong trường hợp này không hoạt động (không kim hãm gen O) khi nồng độ tryptophan trong tế bào thấp (operon ở trạng thái hoạt động). Khi nồng độ tryptophan cao thì tryptophan sẽ gắn với protein kim hãm R' tạo nên phức hợp hoạt động bám vào O ngăn không cho ARN polymerase bám vào P và không có sự phiên mã các gen tương ứng với các enzym cần thiết cho sự tổng hợp acid amin này. Sự tổng hợp các enzym tổng hợp tryptophan đã bị kim hãm. Tryptophan trong trường hợp này được gọi là chất đồng kim hãm.



Hình 6.8. Operon tryptophan ở trạng thái kim hãm

Đối với động vật bậc cao, sự điều hòa theo cơ chế thần kinh qua các chất trung gian hoá học và hormon (ví dụ insulin điều hòa chuyển hoá glucid, lipid, protein; adrenalin gây tăng đường huyết nhờ một loạt phản ứng nội bào đưa đến sự hoạt hoá phosphorylase b thành phosphorylase a hoạt động phân giải glycogen thành glucose và ức chế glycogen synthase).

Nhìn chung sự điều hòa chuyển hoá ở mức cơ thể, mức tế bào (như sự vận chuyển tích cực các chất qua màng) và mức phân tử (quá trình phiên mã, phiên dịch...) đều rất phức tạp.

Tóm lại, sự điều hòa chuyển hoá là kết quả của sự vận động của các mặt đối lập như hệ thần kinh giao cảm và phó giao cảm; các chất ức chế và hoạt hoá; các hormon làm tăng, giảm đường huyết...).

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Bộ môn Hoá sinh – Trường Đại học Y Hà Nội. *Hoá sinh*. NXB Y học Hà Nội, 2001.
2. Bộ môn Hoá sinh – Đại học Y-Dược TPHCM. *Hoá sinh Y học*. NXB Y học TP HCM 2003.
3. Bộ Y Tế, Vụ Khoa học và Đào tạo. *Hoá sinh học*. NXB Y học Hà Nội, 2005.
4. R.K. Murray, D.K. Granner, V.W. Rodwell. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 27th edition–Lange Medical Books/McGraw – Hill, 2006.
5. F. Percheron, R. Perlès, M.J. Foglietti. *Biochimie structurale et métabolique*. Tome 1 et 2, Masson, 1992.
6. Bộ Y tế. *Sinh học phân tử*. NXB Giáo dục, 2007.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Phân biệt đúng, sai trong các câu sau bằng cách tích (✓) vào cột Đ cho câu đúng, vào cột S cho câu sai

STT	Nội dung	Đ	S
1	Các chất glucid, lipid, protein không thể thay thế nhau hoàn toàn được.		
2	Acetat là tiền chất chung cho cả glucid, lipid, và protein.		
3	Cơ có thể giải phóng glucose tự do vào máu dưới tác dụng của glucose – 6 – phosphatase.		
4	Pyruvat là sản phẩm thoái hoá riêng của acid amin.		
5	Chu trình acid citric liên quan đến chu trình urê qua arginin.		
6	Nguồn năng lượng chủ yếu của não là do glucose máu cung cấp.		
7	Lactat và một lượng lớn alanin được tạo thành ở cơ và chuyển tới gan; ở đó chúng được chuyển thành glucose qua quá trình tân tạo glucose.		
8	Operon tryptophan có 3 gen cấu trúc tương ứng với 3 enzym cần thiết cho sự tổng hợp acid amin này ở vi khuẩn.		
9	Protein kìm hãm gắn với các gen cấu trúc và do đó ảnh hưởng đến sự sinh tổng hợp ARNm của các gen cấu trúc.		
10	Operon gồm gen khởi động, gen điều hòa và một số các gen cấu trúc.		

Điền vào chỗ trống

11. Chu trình acid citric là giai đoạn thoái hoá cuối cùng của
12. Pyruvat có thể được tổng hợp thành glucid qua quá trình; đồng thời pyruvat có thể chuyển hoá thành acetyl CoA tham gia vào quá trình tổng hợp
13. Chu trình acid citric cung cấp succinyl – CoA cho quá trình tạo
14. Quá trình β – oxy hoá acid béo bão hòa xảy ra chủ yếu ở
15. Khi đói, thay thế glucose cung cấp năng lượng cho não.
16. Operon lactose có chứa ba gen cấu trúc mã hoá cho ba enzym chuyển hoá lactose là:

17. Trong trường hợp operon tryptophan thì tryptophan được gọi là chất
18. Gen điều hòa R (regulator) tổng hợp ra có bản chất là
19. Gen khởi động P (promotor) là nơi gắn
20. Các enzym của sự đường phân được sản xuất với một lượng mặc dù các điều kiện chuyển hoá thay đổi.

CÂU HỎI NGHIÊN CỨU BÀI HỌC

1. Giải thích tính thống nhất của các chuyển hoá glucid, protid, lipid và sự không thể thay thế nhau hoàn toàn được của các chuyển hoá này.
2. Giải thích hai trường hợp operon lactose và operon tryptophan.

Chương 7

SỰ TRAO ĐỔI NƯỚC VÀ CÁC CHẤT ĐIỆN GIẢI

MỤC TIÊU

1. *Nêu được các dạng nước, vai trò, sự hấp thu và bài xuất nước trong cơ thể.*
2. *Trình bày và giải thích được sự vận chuyển nước trong cơ thể và các yếu tố ảnh hưởng.*
3. *Nêu được các chất vô cơ có trong cơ thể; vai trò, sự hấp thu và bài xuất của các muối vô cơ này.*
4. *Trình bày và giải thích được sự trao đổi của nước và các chất vô cơ giữa các khu vực.*
5. *Trình bày và giải thích được cơ chế điều hòa sự trao đổi nước và các chất vô cơ.*
6. *Nêu và giải thích được nguyên nhân gây rối loạn trao đổi nước và các chất vô cơ, hậu quả và biện pháp khắc phục.*

Nước và các chất điện giải đóng vai trò quan trọng trong việc tham gia cấu tạo và duy trì hoạt động của tế bào. Thiếu nước và chất điện giải sự sống sẽ ngừng sớm hơn khi thiếu các chất hữu cơ.

Trong cơ thể sống, sự trao đổi nước và các muối vô cơ có liên quan mật thiết với nhau và liên quan chặt chẽ với sự chuyển hoá các chất hữu cơ.

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến quá trình trao đổi nước và các chất vô cơ. Khi quá trình này bị rối loạn sẽ dẫn đến những bệnh lý rất đa dạng thường gặp trên lâm sàng, đòi hỏi phải được đánh giá đúng mức và xử trí kịp thời.

1. NƯỚC TRONG CƠ THỂ

Nước là thành phần chủ yếu của dịch cơ thể, chiếm khoảng 55 – 75% tổng trọng lượng cơ thể. 2/3 tổng lượng nước trong cơ thể được phân bố ở dịch trong tế bào (dịch nội bào), 1/3 trong dịch ngoài tế bào (dịch ngoại bào). Dịch nội bào và ngoại bào được ngăn cách bởi một màng bán thấm. Dịch ngoại bào còn phân chia thành dịch trong lòng mạch (huyết tương), và dịch gian bào (dịch kẽ).

1.1. Các dạng nước trong cơ thể

1.1.1. Nước tự do

Là nước lưu thông, được phân bố ở khu vực ngoài tế bào, chiếm 45% lượng nước toàn phần của tổ chức, bao gồm nước trong máu, bạch huyết, dịch não tủy, dịch tiêu hoá, dịch gian bào, mô liên kết, nước tiểu, mồ hôi.

Nước tự do hòa tan các chất vô cơ và hữu cơ, có vai trò vận chuyển các chất dinh dưỡng đến tế bào và đào thải các chất cặn bã ra khỏi cơ thể

Nước tự do thay đổi tùy theo chế độ ăn uống.

1.1.2. Nước kết hợp

Là nước không lưu thông, được phân bố ở khu vực trong tế bào (nước nội bào), tham gia cấu tạo tế bào, chiếm 55% lượng nước toàn phần của tổ chức, gồm hai dạng:

– *Nước hydrat hoá*: hydrat hoá các tiểu phân protein tạo nên các mixen và hydrat hoá các ion Na^+ , Cl^- tạo thành các dạng $\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_x^+$, $\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_y^-$.

Có khoảng 10% nước tham gia liên kết với protein tạo nên các mixen. Khi mất nước hydrat hoá, các tiểu phân keo sẽ bị đông vón.

– *Nước tham gia vào mạng lưới của gel*: nằm xen kẽ trong nguyên sinh chất của tế bào, tạo nên trạng thái nửa rắn của gel. Dạng này chiếm phần lớn nước của khu vực trong tế bào.

1.2. Vai trò của nước trong cơ thể

1.2.1. Nước tham gia cấu tạo của cơ thể

Trong cơ thể sinh vật, nước chiếm tỷ lệ nhiều nhất. Nước tham gia tạo hình, giúp cho sinh vật có cấu trúc nhất định.

Hàm lượng nước trong cơ thể thay đổi tùy theo:

Tuổi:

– Thai nhi: 80 – 97%

– Trẻ sơ sinh: 66 – 75%

– Người trưởng thành: 55 – 65%

Giới tính: cơ thể nam chứa nhiều nước hơn nữ (trung bình nam chứa 63%, nữ chứa 52%).

Thể trạng: cơ thể người béo chứa ít nước hơn người gầy.

Cơ quan và tổ chức: được trình bày trong (bảng 7.1) sau:

Bảng 7.1. Hàm lượng nước trong các tổ chức khác nhau của cơ thể

Cơ quan	Hàm lượng nước (%)
Mô mỡ	25 – 30
Xương	16 – 46
Gan	70
Da	72
Não	77
Cơ	75
Cơ tim	80 – 90
Mô liên kết	60 – 90
Phổi	80 – 90
Thận	82
Máu	80 – 83
Tế bào hồng cầu	65
Sữa	89
Nước tiểu	95
Nước bọt	99,4
Mồ hôi	99,5

1.2.2. Nước là môi trường cho các phản ứng hoá học

Trong tế bào sống, hầu hết các phản ứng hoá học xảy ra trong môi trường nước, bởi vì gần 75% khối lượng của một tế bào sống là nước.

1.2.3. Nước tham gia các phản ứng

Nhờ có hằng số điện môi lớn, nước có tác dụng phân ly mạnh chất điện giải làm chúng tồn tại trong các dịch ở trạng thái ion (Na^+ , K^+ , Cl^- , $\text{HCO}_3^- \dots$), tạo nên áp suất thẩm thấu.

Nước tham gia các phản ứng thủy phân, hợp nước, hydrat hoá... là những phản ứng quan trọng của quá trình sống và phát triển của tế bào.

1.2.4. Nước vận chuyển các chất dinh dưỡng và đào thải chất cặn bã

Nước là dung môi hòa tan các chất vô cơ và hữu cơ. Nhờ đó, các chất dinh dưỡng được vận chuyển đến các tổ chức; còn các chất cặn bã (sản phẩm chuyển hoá của tế bào) được chuyển từ các tổ chức đến các cơ quan bài tiết để đào thải ra ngoài.

1.2.5. Nước điều hòa thân nhiệt

Thông qua sự bốc hơi nước ở da (mồ hôi), phổi (hơi thở). Khi nhiệt độ môi trường cao, cơ thể tăng thoát hơi nước để giải nhiệt.

1.2.6. Nước tham gia bảo vệ cơ thể

Nước có trong dịch của các hốc, khoang tự nhiên của cơ thể như dịch não tủy, dịch màng phổi, màng tim, dịch khớp, dịch các hốc tai, mắt, mũi... có tác dụng như một lớp đệm để bảo vệ các cơ quan không bị tổn thương.

1.3. Sự hấp thu và bài xuất nước

1.3.1. Nhu cầu về nước

Thay đổi tùy theo lứa tuổi

- Người lớn: 35ml/kg/24giờ.
- Trẻ con: gấp 3 – 4 lần so với người lớn.

Nhu cầu về nước còn phụ thuộc vào điều kiện sống (nhiệt độ không khí, độ ẩm...) và điều kiện lao động.

1.3.2. Nhập nước

Nhu cầu về nước của cơ thể là 2 – 2,5L/ngày ở người trưởng thành. Nhu cầu này được đáp ứng từ:

- Nước ngoại sinh: nguồn thức ăn (khoảng 30%), nước uống (khoảng 60%).
- Nước nội sinh: tạo ra do quá trình chuyển hoá các chất dinh dưỡng (khoảng 10%).

Nước nhập vào từ bên ngoài được điều hòa thông qua cảm giác khát. Cảm giác khát được điều hòa bởi trung tâm khát ở vùng dưới đồi và áp suất thẩm thấu của dịch ngoại bào. Khi cơ thể thiếu nước, áp suất thẩm thấu dịch ngoại bào tăng, thụ thể osmo ở vùng dưới đồi sẽ gây cảm giác khát nước. Cơ chế gây khát xảy ra khi tổng lượng nước trong cơ thể bị giảm 1–2%.

1.3.3. Bài xuất nước

Nước được đào thải chủ yếu qua thận (60% trong nước tiểu), qua ruột (6% trong phân), qua da (6% trong mồ hôi).

Ngoài ra, nước còn được bài xuất qua sự bốc hơi từ tế bào da và qua hơi thở được gọi là sự mất nước “không cảm nhận được” (28%).

Bình thường, có sự cân bằng giữa sự nhập và bài xuất nước.

Sự bài xuất nước sẽ gia tăng khi bị tiêu chảy, nôn mửa kéo dài, chảy máu, lao động nặng ở nhiệt độ cao...

Sự nhập và bài xuất nước được điều hòa bằng hormon ADH (antidiuretic hormon) và aldosteron điều hòa sự bài tiết natri ở thận.

Khi cơ thể thiếu nước sẽ tăng tiết các hormon này làm tăng tái hấp thu nước ở ống thận và giảm sự bài xuất nước tiểu và ngược lại khi thừa nước, sẽ ức chế sự phóng thích ADH nhờ hoạt động của thụ thể osmo ở vùng dưới đồi.

1.3.4. Cân bằng xuất nhập nước (bilan nước)

Cân bằng xuất nhập nước hay bilan nước là tỷ lệ giữa nước nhập vào và xuất ra. Có ba trường hợp:

- Bilan = 0: cân bằng nước được duy trì do lượng nước nhập bằng nước xuất.
- Bilan > 0: lượng nước nhập nhiều hơn nước xuất (trường hợp bị phù, đói kéo dài...).
- Bilan < 0: lượng nước nhập ít hơn nước xuất (trường hợp nôn mửa, tiêu chảy...).

1.4. Sự phân bố nước và các chất điện giải trong cơ thể

Nước là thành phần chủ yếu của dịch cơ thể, chiếm khoảng 45 – 75% tổng trọng lượng cơ thể. Nước và các chất điện giải được phân phối ở hai khu vực chủ yếu:

Khu vực nội bào (trong tế bào): chứa khoảng 2/3 tổng lượng nước trong cơ thể (63%) và nhiều ion K^+ , Mg^{2+} , HPO_4^{2-} , protein ...

Khu vực ngoại bào (ngoài tế bào): chứa khoảng 1/3 tổng lượng nước trong cơ thể (37%), gồm có:

- Dịch gian bào hay dịch kẽ (giữa các tế bào).
- Huyết tương (trong mạch máu).
- Bạch huyết (trong mạch bạch huyết).

Khu vực ngoại bào còn có dịch truyền tế bào (transcellular) như dịch não tủy, dịch thủy tinh thể của mắt, hoạt dịch của khớp xương...

Dịch gian bào và huyết tương chiếm tỷ lệ lớn của dịch ngoại bào.

Dịch ngoại bào chứa nhiều ion Na^+ , Cl^- , HCO_3^- .

1.5. Sự vận chuyển nước trong cơ thể

Sau khi được hấp thu từ ống tiêu hoá, nước được vận chuyển đến các tổ chức của cơ thể, mang các chất dinh dưỡng đến để tế bào sử dụng. Từ huyết tương, nước qua thành mạch để vào dịch gian bào, từ dịch gian bào nước lại thấm qua màng tế bào vào khu vực bên trong tế bào.

Đồng thời cũng có quá trình vận chuyển nước ngược trở lại: từ tế bào vào dịch gian bào rồi vào huyết tương. Từ huyết tương nước được đưa đến các cơ quan bài tiết cùng với các chất cặn bã của tế bào để được đào thải ra ngoài.

Nhờ sự vận chuyển này, nước trong cơ thể luôn luôn được đổi mới (6% tổng lượng nước trong cơ thể được đổi mới trong 24 giờ).

1.5.1. Các yếu tố ảnh hưởng

Nước vận chuyển được trong cơ thể là nhờ một số yếu tố quyết định dựa vào sự chênh lệch áp suất giữa các tổ chức.

1.5.1.1. Áp suất thẩm thấu

Là lực có tác dụng giữ nước và kéo nước vào phần dịch mà nó chiếm giữ, đây là yếu tố cơ bản nhất quyết định sự vận chuyển và phân bố dịch trong các khu vực.

Áp suất thẩm thấu ở khu vực nào càng cao thì nước sẽ được vận chuyển vào đó càng nhiều và ngược lại.

Áp suất thẩm thấu do các yếu tố hòa tan trong nước ở các dịch tạo nên, gồm có:

– *Các chất điện giải*: là yếu tố quan trọng tạo nên áp lực thẩm thấu của các dịch, do đó đóng vai trò quyết định sự phân bố và vận chuyển nước trong cơ thể. Ví dụ: dịch ngoại bào có nhiều Na^+ , Cl^- ; dịch nội bào có nhiều K^+ , HPO_4^{2-} .

– *Các hợp chất hữu cơ có phân tử lượng nhỏ (glucose, uré, acid amin...)*:

Có thể được vận chuyển dễ dàng qua màng tế bào và thành mạch nên nồng độ trong hầu hết các dịch của cơ thể và áp lực thẩm thấu do chúng tạo ra gần giống nhau. Do đó, các chất này chỉ tham gia điều chỉnh lượng nước toàn phần của cơ thể chứ không gây nên sự vận chuyển nước giữa các khu vực với nhau.

– *Các hợp chất hữu cơ có phân tử lượng lớn (chủ yếu là protein)*

Vì hàm lượng protein trong các dịch cơ thể rất khác nhau nên phần áp lực thẩm thấu do nó tạo nên (áp suất keo) ở các khu vực nước khác nhau của cơ thể cũng khác nhau.

Ví dụ:

– Protein trong huyết tương tạo áp lực thẩm thấu là 25mmHg.

– Protein của dịch ngoại tế bào tạo áp lực thẩm thấu là 10mmHg.

– Protein của dịch trong tế bào tạo áp lực thẩm thấu rất lớn vì có nồng độ cao gấp 3 – 5 lần protein trong huyết tương.

Sự chênh lệch áp suất thẩm thấu do protein tạo nên (áp suất keo) giữa các khu vực khác nhau trong cơ thể là một yếu tố quan trọng quyết định sự vận chuyển nước giữa các khu vực này.

Protein trong huyết tương tạo áp suất keo, ảnh hưởng đến sự vận chuyển của nước và chất điện giải giữa khu vực nội bào và khu vực ngoại bào.

Áp suất thẩm thấu được xác định bởi tổng số phân tử được hòa tan trong dịch thể.

Đơn vị đo của áp suất thẩm thấu là miliosmole (mOsm)/kg nước của huyết tương.

1.5.1.2. Áp suất thủy tĩnh

Áp suất thủy tĩnh là áp lực của dòng máu ép vào thành mạch (huyết áp) hay áp lực của nước ép vào màng tế bào. Nếu xét về phương diện vận chuyển nước giữa các khu vực, áp suất thủy tĩnh có xu hướng đẩy nước ra khỏi vùng mà nó tác dụng, có hướng tác dụng ngược lại với áp suất thẩm thấu. Áp suất thủy tĩnh trong các tế bào đẩy nước qua màng tế bào ra ngoài.

2. CÁC CHẤT VÔ CƠ TRONG CƠ THỂ

Chất vô cơ khi hòa tan trong dịch cơ thể có thể phân ly thành các ion nên được gọi là chất điện giải. Nồng độ chất tan trong cơ thể thay đổi tùy theo khu vực: natri là cation chủ yếu của dịch ngoại bào; kali là cation chủ yếu của dịch nội bào. Tổng số cation trong cơ thể phải bằng tổng số anion (cân bằng điện tích).

Lực kết hợp của các chất điện giải được tính bằng đơn vị mEq.

2.1. Một số chất vô cơ quan trọng có trong cơ thể

Trong cơ thể sinh vật, các chất vô cơ quan trọng nhất là Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , Mg^{2+} , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} và HCO_3^- .

2.1.1. Natri (Na^+)

– Natri là cation chủ yếu của dịch ngoại bào (90%), nồng độ trong huyết thanh bình thường là 135–146 mmol/l.

Natri đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa áp suất thẩm thấu, thăng bằng acid–base. Natri còn hoạt hoá enzym amylase và ức chế hoạt động của phosphorvylase. Trong các mô, Na^+ liên kết với nước, Cl^- , HCO_3^- , PO_4^{3-} . Natri ảnh hưởng đến sự dẫn truyền xung động thần kinh và sợi cơ.

Sự hấp thu và bài tiết natri có liên quan đến sự hấp thu và bài tiết của nước, K^+ và Cl^- . Hormon aldosteron gây tăng sự tái hấp thu natri.

– Nhu cầu được đảm bảo chủ yếu nhờ NaCl . Người trưởng thành cần mỗi ngày 4 – 5g natri, tức là 10 – 12g NaCl , bằng 10% lượng natri toàn phần chứa trong dịch gian bào của cơ thể người.

– Khoảng 95% Na^+ được bài xuất qua nước tiểu, một phần nhỏ được đào thải qua mồ hôi và phân.

– Tình trạng giảm natri huyết có thể gây động kinh, nhức đầu, tăng nhịp tim, hạ huyết áp, chuột rút, kích thích và có thể hôn mê.

– Tình trạng tăng natri huyết được biểu thị bằng sự mất nước ở dịch ngoại bào có triệu chứng là khát nước, khô miệng, tăng nhịp tim, tăng huyết áp, mất phương hướng, ảo giác, co giật, kích động, có thể tiến đến hôn mê.

2.1.2. Kali (K^+)

– Là cation chủ yếu của dịch nội bào, nồng độ bình thường trong huyết thanh là 3,5–5,5 mEq/L. Nồng độ kali trong tế bào là khoảng 140 mmol/l. Nhu cầu bình thường khoảng 4g/ngày.

– Kali duy trì áp suất thẩm thấu và cân bằng điện giải trong tế bào, điều hòa thăng bằng acid base. Nó có ảnh hưởng đến sự dẫn truyền xung động thần kinh cơ và sự co cơ tim.

– Kali được bài xuất khoảng 80% qua thận (20 – 40 mmol/l nước tiểu). Lượng còn lại được bài tiết qua phân.

– Cơ chế feedback điều hòa sự bài tiết natri ngược với kali. Aldosteron tăng sự tái hấp thu natri và tăng sự bài xuất kali.

– Kali huyết tăng do thận giảm bài xuất kali (trong tổn thương thận ,thiếu năng võ thượng thận), hay nhập vào nhiều kali; có thể gây lú lẫn, giảm nhịp tim, yếu cơ, chuột rút, tiêu chảy, loạn nhịp tim...

– Kali huyết thường giảm do sự bài xuất quá nhiều hay nhập vào không đủ kali (sau khi mô, tiêu chảy, thủng dạ dày, ruột, cường võ thượng thận, dùng thuốc lợi tiểu...). có thể gây loạn nhịp tim, chóng mặt, chuột rút, liệt, buồn nôn, nôn mửa...

2.1.3. Calci (Ca^{2+})

– Calci là muối vô cơ có nhiều nhất trong cơ thể, tham gia cấu trúc và chức năng của xương và răng, phần lớn dưới dạng các muối vô cơ không tan (calci phosphat , calci carbonat). Calci là cation chủ yếu của dịch ngoại bào.

– Khoảng 50% calci trong huyết thanh ở dạng ion hoá và có hoạt tính hoá học, phần còn lại kết hợp với protein (đặc biệt là albumin), nồng độ calci bình thường trong huyết thanh là 2,4 – 2,5 mmol/l.

– Calci cùng với phospho làm tăng sức mạnh và độ bền của xương, calci giúp duy trì cấu trúc màng tế bào, chức năng và độ thẩm thấu của màng. Calci ảnh hưởng đến sự kích thích và sự co của cơ tim và cơ xương, tham gia dẫn truyền xung động thần kinh.

– Calci còn tham gia quá trình đông máu, hoạt hoá cholinesterase và nhiều quá trình quan trọng khác.

– Phần lớn calci (70 – 90%) được đào thải qua phân, một lượng nhỏ được đào thải qua thận.

– Thiếu calci gây còi xương, loãng xương. Hạ calci huyết gây tình trạng co giật, rối loạn cơ chế đông máu, chuột rút, lú lẫn.

2.1.4. Clo (Cl^-)

– Có chủ yếu ở dịch ngoại bào. Nồng độ bình thường trong huyết thanh là 97–106 mmol/l.

– Cùng với Na^+ , Cl^- đóng vai trò tạo áp suất thẩm thấu giữ nước cho cơ thể và điều hòa thăng bằng acid – base. Ngoài ra, Cl^- còn tham gia tạo HCl dịch vị, hoạt hoá enzym amylase.

– Sự phân bố, hấp thu và bài xuất Cl^- là các quá trình thụ động có liên quan đến sự vận chuyển chủ động của ion Na^+ .

– Rối loạn chuyển hoá clo kèm theo rối loạn chuyển hoá natri.

2.1.5. Phospho (P)

– Có ở mọi tổ chức tế bào, 80% ở xương và răng dưới dạng kết hợp với calci, 10% trong máu và cơ, 10% ở các tổ chức khác. Phospho có trong cơ thể ở dạng phosphat vô cơ hay hợp chất hữu cơ.

– Phosphat có thể kết hợp với lipid, protid, glucid, acid nucleic và ATP.

– Phosphat tồn tại dưới 3 dạng ion khác nhau, dạng phổ biến nhất là HPO_4^{2-} .

– Tham gia hầu hết các quá trình chuyển hoá và có mặt trong hệ thống đệm phosphat giúp duy trì thăng bằng acid–base.

2.1.6. Magne (Mg^{2+})

– Tham gia cấu tạo xương, cơ cơ và hoạt hoá enzym. Mg^{2+} tăng gây hạ Ca^{2+} trong máu. Mg^{2+} giảm trong bệnh còi xương, xốp xương, cơ giât.

2.2. Các dạng muối vô cơ trong cơ thể

2.2.1. Muối hòa tan trong các dịch

Khi hòa tan, muối vô cơ phân ly thành các ion và có tác dụng tạo ra áp suất thẩm thấu rất lớn.

2.2.2. Muối không tan

Đó là các muối tham gia cấu tạo xương. Ví dụ: calciphosphat.

2.2.3 Muối phức hợp với protein

Ví dụ:

– Feritin là một protein chứa sắt.

– K^+ , Ca^{2+} phức hợp với albumin.

2.3. Vai trò của muối vô cơ trong cơ thể

Mặc dù hiện diện trong các tổ chức cơ thể với một lượng nhỏ nhưng các muối vô cơ đóng nhiều vai trò quan trọng.

2.3.1. Tham gia cấu tạo tế bào

Muối trong toàn cơ thể chiếm khoảng 4 – 5% thể trọng. Muối vô cơ có trong thành phần của tất cả các tế bào và tổ chức, nhưng phân phối không đều, nhiều nhất là ở các tổ chức xương và răng dưới dạng muối không tan.

2.3.2. Tạo áp suất thẩm thấu

Áp suất thẩm thấu của các dịch trong cơ thể được tạo bởi các ion như Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , Mg^{2+} , SO_4^{2-} , H_2PO_4^- và HCO_3^- ... Áp suất này có ảnh hưởng rất lớn đến sự phân bố và vận chuyển các dịch trong cơ thể.

2.3.3. Duy trì thăng bằng acid–base

Muối vô cơ tạo hai hệ thống đệm quan trọng trong cơ thể là hệ đệm bicarbonat ($\text{H}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$) và hệ đệm phosphat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$; $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$) giúp cơ thể duy trì được thăng bằng acid–base.

2.3.4. Bình ổn protein ở trạng thái keo trong tế bào và mô

Muối vô cơ có tác dụng đặc biệt đối với trạng thái lý hoá của các protein trong tế bào và mô. Mức độ hòa tan, khuếch tán, hydrat hoá và hòa tan của nhiều loại protein phụ thuộc vào nồng độ của một số ion, do đó chức phận sinh lý của tế bào cũng phụ thuộc rất lớn vào nồng độ và tỷ lệ của các ion nhất là muối ở dạng phức hợp với protein.

2.3.5. Các vai trò khác

– Hoạt hoá hay ức chế hoạt động enzym

Ví dụ: – Cl^- , Na^+ , K^+ kích thích hoạt động của enzym

– Cu^{2+} , Pb^+ , Hg^+ ... kìm hãm hoạt động của enzym

– Tham gia cấu tạo các coenzym (cobalt, kẽm, lưu huỳnh), hemoglobin và cytochrom chứa sắt, hormon (iod tạo T3, T4, kẽm tạo insulin...).

– Tham gia quá trình đông máu và dẫn truyền thần kinh (Ca^{2+} , K^+ , Na^+ ...).

2.4. Sự hấp thu và bài xuất muối vô cơ

2.4.1. Sự hấp thu

– Các muối vô cơ được đưa vào cơ thể chủ yếu qua đường tiêu hoá, hấp thu qua ruột vào máu và phân phối đến các cơ quan theo nhu cầu sinh lý.

– Muối vô cơ dễ tan trong nước được hấp thu dễ dàng và hoàn toàn qua ruột, (NaCl , KCl). Muối vô cơ khó tan trong nước được hấp thu ít.

– Sau khi được hấp thu cùng với nước, một phần muối được giữ lại trong cơ quan và mô, một phần ở lại trong máu. Sự giữ lại muối trong các cơ quan có chọn lọc.

Ví dụ: Ca^{2+} , Mg^{2+} , PO_4^{3-} được giữ lại nhiều trong xương.

2.4.2. Sự bài xuất

Muối vô cơ được bài xuất chủ yếu qua nước tiểu, mồ hôi.

Các muối không được hấp thu được đào thải qua phân như $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, MgSO_4 , kim loại nặng...

2.5. Cân bằng điện giải

Cũng giống như nước, trong cơ thể, lượng chất điện giải nhập vào phải bằng lượng chất điện giải bài xuất (cân bằng điện giải).

Cân bằng điện giải, đặc biệt đối với Na^+ , K^+ , Ca^{2+} có ảnh hưởng lớn đến sự dẫn truyền xung động thần kinh, sự co cơ và tính thấm thấu của màng tế bào.

Nồng độ chất điện giải trong cơ thể được điều hòa chủ yếu qua sự bài tiết của thận (nước tiểu), da (mồ hôi) và ruột (phân), phối hợp với tác động của hormon.

- Na^+ / K^+ : được điều hòa do hormon aldosteron. Aldosteron tăng sự tái hấp thu Na^+ và tăng sự bài xuất K^+ .

- Ca^{2+} : được điều hòa bởi hormon parathyroid (PTH). Khi nồng độ Ca^{2+} trong máu quá thấp, PTH sẽ tăng quá trình hủy xương để giải phóng Ca^{2+} , tăng hấp thu Ca^{2+} từ ruột và giảm bài xuất Ca^{2+} từ thận.

- Cl^- : sự vận chuyển chủ động của Na^+ gây ra sự vận chuyển thụ động của Cl^- .

2.6. Rối loạn cân bằng điện giải

2.6.1. Natri huyết thấp: nồng độ natri trong máu thấp có thể do nôn mửa, tiêu chảy, rối loạn chức năng thận, giảm tiết aldosteron, bài tiết mồ hôi quá mức, nhập quá nhiều nước dẫn đến sự ứ nước trong cơ thể.

2.6.2. Natri huyết cao: nồng độ natri trong máu cao do mất nước nhiều, sốt, tiểu đường (giảm tiết ADH) dẫn đến sự rối loạn hệ thần kinh trung ương.

2.6.3. Kali huyết thấp: nồng độ kali trong máu thấp do tăng tiết aldosteron, lợi tiểu, rối loạn chức năng thận, nôn mửa, tiêu chảy. Hậu quả là bị yếu cơ, liệt, hô hấp khó, loạn nhịp tim.

2.6.4. Kali huyết cao: nồng độ kali trong máu cao (trên 12 mmol/l) có thể do rối loạn chức năng thận, giảm tiết aldosteron. Hậu quả có thể bị liệt cơ xương, chêt do tim ngừng đập.

3. SỰ TRAO ĐỔI NƯỚC VÀ CÁC CHẤT ĐIỆN GIẢI

Trong cơ thể, nước và các chất vô cơ luôn đối mới nhờ quá trình trao đổi.

Sự vận chuyển nước và các chất điện giải có liên quan mật thiết với nhau và chịu sự chi phối bởi nhiều yếu tố như thành mạch, huyết áp, cân bằng Donnan và áp suất do keo, tình trạng thăng bằng acid – base, hoạt động của các tổ chức...

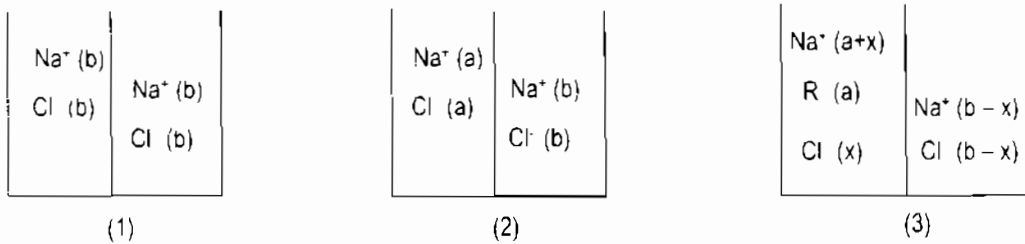
3.1. Sự trao đổi nước và các chất điện giải giữa các khu vực

3.1.1. Cân bằng Donnan và áp suất do keo – Định luật Donnan

Đối với các chất phân ly có phân tử lượng nhỏ, quá trình khuếch tán sẽ theo quy luật vật lý nghĩa là từ nơi có nồng độ cao sang nơi có nồng độ thấp hơn.

Đối với các chất keo có phân tử lượng lớn (như hỗn hợp protein và dạng muối của nó) thì chỉ có Na^+ hay Cl^- đi qua được màng bán thấm.

Thí nghiệm: một bình được ngăn ở giữa bằng một màng bán thấm. Khi cho dung dịch muối NaCl vào một bên, muối sẽ phân ly và các ion Na^+ và Cl^- sẽ khuếch tán qua màng để đạt đến trạng thái cân bằng động. Sau đó, nếu thay thế dung dịch ở một bên của màng bằng dung dịch keo proteinat natri thì ion Na^+ , Cl^- sẽ qua màng dễ dàng còn ion keo R^- không qua được.



Hình 7.1. Sơ đồ thí nghiệm để rút ra định luật Donnan và áp suất do keo

Định luật Donnan 1: sự cân bằng sẽ đạt được khi tích số của các ion khuếch tán có cùng một trị số ở mỗi phía của màng bán thấm.

Gọi nồng độ ban đầu của các ion là a , b còn x là nồng độ của ion khuếch tán, ta có:

$$(a + x)(x) = (b - x)(b - x)$$

$$x = \frac{b^2}{a + 2b}$$

Định luật Donnan 2: khi có sự cân bằng, tổng điện tích của các ion dương bằng tổng điện tích của các ion âm ở mỗi phía của màng.

Như vậy ở trạng thái cân bằng Donnan, áp suất thẩm thấu của nơi có chứa chất keo protein bao giờ cũng lớn hơn áp suất thẩm thấu ở nơi không có protein. Sự chênh lệch này không chỉ do protein tạo áp suất keo mà còn do nồng độ các ion khuếch tán ở khu vực chứa protein cao hơn bên kia. Tổng áp suất keo và sự chênh lệch áp suất thẩm thấu của ion khuếch tán được gọi là áp suất do keo.

3.1.2. Sự trao đổi nước và các chất điện giải giữa huyết tương và dịch gian bào

Thành mạch là một màng bán thấm ngăn cách huyết tương và dịch gian bào. Do đó, nồng độ của các chất điện giải và các chất hữu cơ có phân tử lượng nhỏ

trong huyết tương và dịch gian bào không khác nhau, còn nồng độ protein ở dịch gian bào thấp hơn trong huyết tương nên áp suất thẩm thấu cũng thấp hơn. Sự chênh lệch về áp suất thẩm thấu này tạo áp suất hút nước từ khu vực gian bào vào lòng mạch.

Ngược lại với áp suất thẩm thấu, áp suất thủy tĩnh có xu hướng đẩy nước từ lòng mạch vào dịch gian bào vì huyết áp ở các phần của mạch máu luôn cao hơn áp suất thủy tĩnh của tổ chức. Do đó, tùy theo từng phần khác nhau của hệ mạch có áp suất thủy tĩnh cao hay thấp hơn áp suất thẩm thấu mà nước sẽ được vận chuyển theo các hướng khác nhau.

3.1.3. Sự trao đổi nước và chất điện giải giữa khu vực ngoài và trong tế bào

Màng tế bào ngăn cách hai khu vực cho nước qua lại tự do và chỉ cho qua chọn lọc chất điện giải và các chất hòa tan khác. Thành phần chất điện giải ở hai phía của màng khác nhau, nồng độ protein ở dịch trong tế bào cao hơn ngoài tế bào.

Các chất được vận chuyển qua màng theo nhiều cơ chế khác nhau, trong đó có cơ chế vận chuyển chủ động nhằm duy trì tình trạng chênh lệch về nồng độ của các chất, đảm bảo cho tế bào hoạt động bình thường.

Su trao đổi nước giữa hai khu vực này có liên quan chặt chẽ đến sự trao đổi các chất điện giải qua màng tế bào, nhất là sự trao đổi của các ion Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- .

3.2. Điều hòa sự trao đổi nước và các chất điện giải

Cơ thể ở trạng thái sinh lý bình thường có bilan nước bằng 0.

Khi nước được nhập vào, cơ thể đáp ứng đủ nhu cầu các cơ quan, lượng nước thừa sẽ được đào thải ra ngoài theo cơ quan bài tiết.

Cơ chế điều hòa sự trao đổi nước và các chất vô cơ gồm các yếu tố thần kinh, nội tiết, thông qua một số cơ quan, đặc biệt là thận.

3.2.1. Cơ chế thần kinh

Ở vùng hạ não có trung tâm thần kinh điều khiển sự cân bằng nước và các chất điện giải thông qua cảm giác khát, sự khô niêm mạc, sự tăng áp suất thẩm thấu của dịch ngoại bào.

3.2.2. Cơ chế nội tiết

Có nhiều hormon tham gia điều hòa quá trình trao đổi nước và các chất vô cơ.

Ví dụ:

– Hormon chống bài niệu vasopressin có tác động tăng sự tái hấp thu nước ở ống thận.

- Aldosteron (hormon vỏ thượng thận) có tác động đến sự tái hấp thu và bài xuất Na^+ và K^+ ở ống thận.

- Cortison và aldosteron có tác dụng giữ nước.

- Hormon tuyến giáp gây tăng bài tiết nước tiểu và mỡ hoi.

3.3. Rối loạn trao đổi nước và các chất điện giải

Trong cơ thể khi có sự rối loạn quá trình trao đổi nước và các chất điện giải, có thể dẫn đến tình trạng ứ nước, ứ muối hay mất nước, mất muối.

Ngoài ra, các rối loạn này còn được phân biệt theo khu vực ngoài tế bào, trong tế bào: là rối loạn đơn thuần hay phối hợp.

3.3.1. Rối loạn đơn thuần

3.3.1.1. Tình trạng ứ nước và muối

Ứ nước trong tế bào:

Nguyên nhân: khi uống quá nhiều nước hay tiêm truyền nhiều dịch, sẽ gây tang sản xuất hay ứ đọng nước nội sinh do cơ thể không đào thải được nước ra ngoài; khi đó khu vực ngoài tế bào trở nên nhược trương, nước sẽ chuyển vào khu vực trong tế bào gây ứ nước kéo theo ứ muối. Các tế bào chứa nhiều nước sẽ căng phồng lên cũng như thể tích máu giảm có thể gây sốc.

Ứ nước ngoài tế bào:

Nguyên nhân: do tăng áp lực máu tĩnh mạch, giảm protein máu, tăng tính thấm thành mạch, suy giảm chức năng đào thải của thận, nhập quá nhiều NaCl theo đường ăn uống hay tiêm truyền, bệnh lý thượng thận, tăng sản xuất aldosteron làm giảm bài xuất Na^+ qua thận và ứ đọng trong cơ thể.

- Hậu quả: gây tình trạng bị phù do lượng nước toàn phần và nước ở các khu vực tăng.

- Xét nghiệm: chất điện giải và các thành phần trong máu giảm do máu bị pha loãng.

3.3.1.2. Tình trạng mất nước và muối

Mất nước toàn phần và mất muối

- Nguyên nhân: xảy ra khi nước và muối có trong các dịch thoát khỏi cơ thể quá nhiều do nôn dữ dội hay kéo dài, tiêu chảy liên tục, mất dịch do dẫn lưu....

- Hậu quả: bilan nước < 0 (âm tính), mất nước ở toàn bộ các khu vực, khát nước, da khô, nhán, sụt cân, sốt, rối loạn tâm thần, lú lẫn, hoang tưởng, hôn mê.

- Xét nghiệm: chất điện giải và các thành phần trong máu tăng do máu bị cô đặc.

Mất nước và mất muối khu vực ngoài tế bào

– Nguyên nhân: do mất máu, mất dịch nhiều (phóng), tiêu chảy giai đoạn đầu, nôn nặng.

– Hậu quả: khối lượng huyết tương giảm, máu bị cô đặc; nước ở khu vực ngoài tế bào giảm còn nước ở khu vực trong tế bào chưa bị ảnh hưởng.

– Xử trí: dùng huyết thanh đẳng trương.

3.3.2. Các rối loạn phối hợp

Ứ nước ngoài tế bào + mất nước trong tế bào: biểu hiện bên ngoài là phù nhưng lại có các triệu chứng mất nước trong tế bào.

– Nguyên nhân: thường do suy thận, khu vực ngoài tế bào bị ứ muối gây tình trạng ưu trương, tăng áp suất thẩm thấu ngoài tế bào và nước trong tế bào sẽ bị chuyển ra ngoài.

Xử trí: lợi tiểu thải muối kết hợp bù nước.

Mất nước ngoài tế bào + ứ nước trong tế bào:

– Nguyên nhân: khu vực ngoài tế bào bị mất nước và muối do nôn, tiêu chảy cấp... nhưng được bù bằng nước nhược trương không có muối gây tình trạng nhược trương ngoài tế bào nên nước sẽ tràn vào khu vực trong tế bào.

– Hậu quả: mất nước nhưng lại kèm theo các triệu chứng ứ nước trong tế bào như phù não.

– Xử trí: bổ sung muối cho khu vực ngoài tế bào bằng cách tiêm truyền các dung dịch ưu trương.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Bộ môn Hoá sinh, Trường Đại học Y Hà Nội. *Hoá sinh*. NXB Y học Hà Nội 2001.
2. Bộ môn Hoá sinh, Trường Đại học Y – Dược TPHCM. *Hoá sinh Y học*. NXB Y học, TP HCM, 2003.
3. Bộ Y tế, Vụ Khoa học và Đào tạo. *Hoá sinh học*. NXB Y học Hà Nội, 2005.
4. R.K. Murray, D.K. Granner, V.W. Rodwell. *Harper's Illustrated Biochemistry*, 27th edition—Lange Medical Books/McGraw–Hill, 2006.
5. F. Percheron, R. Perlès, M.J. Foglietti. *Biochimie structurale et métabolique*. Tome 1, Masson, 1992.
6. P. Valdiguié. *Biochimie clinique*. EM Inter, 1993.
7. David L. Nelson, Michael M.Cox. *Principles of biochemistry*. 4th edition, Lehninger, 2005.
8. C.A. Burtis, E.R. Ashwood, D.e. Bruns. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4th edition— Elsevier saunders, 2006.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn một câu trả lời đúng cho các câu sau

1. Trong cân bằng xuất nhập nước, khi chức năng thận bị rối loạn, ta có:
 - a. Bilan = 0
 - b. Bilan < 0
 - c. Bilan > 0
 - d. Bilan \geq 0
2. Các chất điện giải đóng vai trò quyết định sự phân bố và vận chuyển nước trong cơ thể do tạo nên:
 - a. Áp suất thẩm thấu
 - b. Áp suất thủy tĩnh
 - c. Áp suất keo
 - d. Tất cả đều đúng
3. Tình trạng ứ nước đơn thuần trong tế bào xảy ra do:
 - a. Uống quá nhiều nước
 - b. Tiêm truyền nhiều dịch
 - c. Tăng sản xuất hay ứ đọng nước nội sinh
 - d. Tất cả đều đúng
4. Khả năng tái hấp thu ion bicarbonat ở ống thận chịu ảnh hưởng của:
 - a. $p\text{CO}_2$ của cơ thể
 - b. Sự tái hấp thu Na^+ ở ống thận
 - c. Nồng độ Cl^- và K^+ trong máu
 - d. Tất cả đều đúng
5. Nước tự do:
 - a. Lưu thông
 - b. Được phân bố ở khu vực trong tế bào
 - c. Đóng vai trò vận chuyển chất dinh dưỡng và đào thải chất cặn bã
 - d. Tham gia cấu tạo tế bào
6. Lợi tiểu thải muối kết hợp bù nước là biện pháp xử trí tình trạng:
 - a. Ứ nước đơn thuần trong hay ngoài tế bào
 - b. Mất nước toàn phần và mất muối
 - c. Ứ nước ngoài tế bào + mất nước trong tế bào
 - d. Mất nước ngoài tế bào + ứ nước trong tế bào

7. Khi mất nước toàn phần và mất muối:
- Bilan nước < 0 , các chất điện giải và thành phần trong máu tăng
 - Bilan nước < 0 , các chất điện giải và thành phần trong máu giảm
 - Bilan nước > 0 , các chất điện giải và thành phần trong máu tăng
 - Bilan nước > 0 , các chất điện giải và thành phần trong máu giảm

Chọn tập hợp câu trả lời đúng

8. Khả năng tái hấp thu HCO_3^- của tế bào thận chịu ảnh hưởng của các yếu tố:
- Sự tái hấp thu Na^+ ở ống thận.
 - pCO_2 của cơ thể
 - Nồng độ Cl^- trong máu.
 - Nồng độ Na^+ trong máu
9. Vai trò quan trọng của các muối vô cơ trong cơ thể là:
- Tạo áp suất thẩm thấu
 - Tham gia cấu tạo tế bào
 - Tạo các hệ thống đệm
 - Bình ổn protein ở trạng thái keo trong tế bào và mô
10. Nước kết hợp:
- Lưu thông
 - Được phân bố ở khu vực ngoài tế bào
 - Tham gia cấu tạo tế bào
 - Chiếm 55% lượng nước toàn phần ở các tổ chức

CÂU HỎI NGHIÊN CỨU BÀI HỌC

- Các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng tái hấp thu ion bicarbonat ở ống thận.
- Nêu biện pháp xử trí tình trạng ứ nước ngoài tế bào phối hợp với mất nước trong tế bào. Giải thích.

Chương 8

THĂNG BẰNG ACID – BASE

MỤC TIÊU

1. *Nêu được định nghĩa, cơ sở hoá lý của thăng bằng acid – base.*
2. *Trình bày được cơ chế điều hòa của sự thăng bằng acid – base trong cơ thể.*
3. *Nêu những nguyên nhân, ảnh hưởng và biện pháp xử trí trong rối loạn thăng bằng acid – base.*

Thăng bằng acid – base là sự ổn định pH hay nồng độ ion H^+ trong cơ thể.

Cân bằng này luôn luôn bị phá vỡ bởi nhiều nguyên nhân khác nhau, nhưng cơ thể vẫn giữ được nồng độ ion H^+ ổn định trong giới hạn sinh lý nhờ hoạt động của các hệ thống đệm và cơ quan bài tiết.

Sự rối loạn thăng bằng acid – base có thể gây ảnh hưởng trực tiếp và sâu sắc đến các quá trình chuyển hoá và hoạt động chức năng của cơ thể:

– pH thay đổi gây ảnh hưởng đến sự phân bố điện tích và làm biến đổi cấu trúc 3 chiều và các chức năng quan trọng của protein trong tế bào.

– Hầu hết các enzym là protein, nên pH thay đổi sẽ gây rối loạn các quá trình chuyển hoá.

– Nồng độ H^+ có thể ảnh hưởng đến nồng độ của các ion khác và tác động của hormon.

1. CƠ SỞ HOÁ LÝ CỦA THĂNG BẰNG ACID – BASE

1.1. Khái niệm về pH

Trạng thái acid, base của một dung dịch được quyết định bởi nồng độ của ion H^+ và OH^- .

Nước là thành phần quan trọng của cơ thể sống có khả năng phân ly:



Theo định luật tác dụng khối lượng, ta có:

$$\frac{[\text{H}^+] \times [\text{OH}^-]}{[\text{H}_2\text{O}]} = K_{\text{H}_2\text{O}} = 1.8 \times 10^{-16} \quad (2)$$

$K_{\text{H}_2\text{O}}$ là hằng số cân bằng của nước.

Nồng độ của nước tinh khiết là $1000/18 = 55,5 \text{ mol/lit}$

Từ phương trình (2), ta có:

$$\begin{aligned} [\text{H}^+] \times [\text{OH}^-] &= K_{\text{H}_2\text{O}} \times [\text{H}_2\text{O}] \\ &= 1,8 \times 10^{-16} \times 55,5 \\ [\text{H}^+] \times [\text{OH}^-] &= 10^{-14} \end{aligned}$$

Trong nước tinh khiết, nồng độ ion H^+ bằng nồng độ ion OH^- , do đó:

$$[\text{H}^+] = [\text{OH}^-] = 10^{-7} \text{ mol/lit}$$

Các dung dịch có nồng độ ion $\text{H}^+ > 10^{-7} \text{ mol/lit}$ được gọi là dung dịch acid.

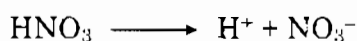
Các dung dịch có nồng độ ion $\text{H}^+ < 10^{-7} \text{ mol/lit}$ được gọi là dung dịch base.

Để đơn giản hoá, nồng độ ion H^+ được xác định bằng giá trị logarit âm của nó và gọi là pH:

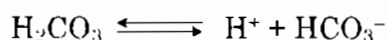
$$\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$$

1.2. Phương trình Henderson – Hasselbalch

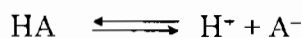
Các acid mạnh có thể phân ly hoàn toàn trong nước:



Các acid yếu chỉ phân ly một phần:



Phương trình phân ly của một acid yếu có dạng tổng quát:



Ta có:

$$\frac{[\text{H}^+] \times [\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = K \rightleftharpoons [\text{H}^+] = K \times \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]}$$

$$\log [\text{H}^+] = \log K + \log \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]}$$

Nhân 2 vế với -1 , ta có:

$$-\log [H^+] = -\log K - \log \frac{[HA]}{[A^-]}$$

$$pH = pK - \log \frac{[HA]}{[A^-]}$$

Phương trình Henderson – Hasselbalch:

$$pH = pK + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

Phương trình này thể hiện sự phụ thuộc giữa pH dung dịch với nồng độ acid yếu và muối của nó.

Các acid yếu có hằng số phân ly rất nhỏ, nghĩa là khi hòa tan trong nước, nồng độ anion $[A^-]$ nhỏ hơn rất nhiều so với nồng độ acid $[HA]$.

Người ta có thể làm tăng nồng độ anion của acid yếu trong dung dịch bằng cách cho thêm vào muối của chính acid yếu đó (muối này phải có khả năng phân ly hoàn toàn tạo thành anion).



1.3. Dung dịch đệm và hệ thống đệm

1.3.1. Định nghĩa

Các dung dịch có chứa acid yếu và muối của nó có khả năng chống lại sự thay đổi của pH khi thêm vào dung dịch đó một acid mạnh hay một base mạnh, vì thế nó được gọi là dung dịch đệm.

Acid yếu và base có nguồn gốc từ acid yếu hay anion của acid yếu đó (base liên hợp) sẽ tạo thành một cặp đệm hay một hệ thống đệm.

Ví dụ: acid acetic và acetat natri

1.3.2. Cơ chế tác động của hệ thống đệm

Khi thêm vào dung dịch đệm một acid mạnh, acid này sẽ kết hợp với phần base của hệ đệm (anion của acid yếu) để tạo thành một acid yếu ít phân ly. Như vậy acid mạnh bị phân ly hoàn toàn sẽ chuyển thành một acid yếu phân ly không đáng kể và lượng ion H^+ tạo nên rất ít không làm ảnh hưởng đến pH của dung dịch.

Ngược lại, khi thêm vào dung dịch đệm một base mạnh, base này sẽ kết hợp với phần acid yếu của hệ đệm, bị trung hòa tạo nên một anion của acid yếu, vì thế pH của dung dịch ít bị biến đổi.

2. CÁC HỆ ĐỆM CỦA CƠ THỂ

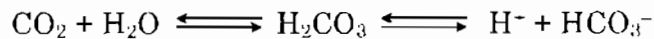
2.1. Hệ đệm của huyết tương và dịch gian bào

2.1.1. Hệ đệm bicarbonat

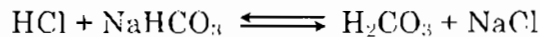
Là hệ thống đệm chủ yếu của huyết tương và dịch gian bào.

Thành phần gồm có acid yếu là acid carbonic (H_2CO_3) và anion bicarbonat (HCO_3^-) với tỷ lệ 1:20.

Hệ đệm này sẽ hoạt động trước tiên khi có sự thay đổi của pH. H_2CO_3 được tạo thành từ lượng CO_2 sinh ra trong các tổ chức được đưa vào máu và các dịch. Trong cơ thể, CO_2 vừa là pha khí (CO_2 của phế nang) vừa là pha nước (CO_2 hòa tan trong máu và dịch dưới dạng H_2CO_3). Các dạng này có quan hệ mật thiết với nhau và ở trạng thái cân bằng:

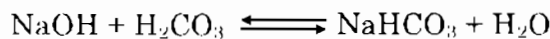


– Khi có một acid mạnh xâm nhập vào cơ thể: ion H^+ của acid này sẽ được hệ đệm bicarbonat trung hòa tạo thành H_2CO_3 , phân ly thành CO_2 và nước, CO_2 được đào thải qua phổi. Kết quả là acid mạnh bị mất đi, trong khi cơ thể chỉ mất một phần ion HCO_3^- , còn pCO_2 không thay đổi. ví dụ:



Acid carbonic tạo thành phân ly không hoàn toàn và nồng độ H^+ tăng lên nhỏ hơn nhiều so với trường hợp không có dung dịch đệm.

– Khi có một base mạnh xâm nhập vào cơ thể: các ion OH^- sẽ kết hợp với CO_2 (dưới dạng hòa tan hay H_2CO_3) tạo thành HCO_3^- và nước. Lượng CO_2 đào thải qua phổi giảm nhưng pH vẫn không tăng một cách đáng kể, ví dụ:



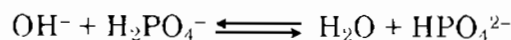
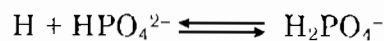
Nước phân ly rất ít và pH giữ gần như không thay đổi.

2.1.2. Hệ đệm phosphat

Hệ đệm phosphat là hệ đệm quan trọng nhất của tế bào.

Hệ đệm gồm có các muối phosphat của natri: NaH_2PO_4 (acid yếu) và Na_2HPO_4 (base của nó). Vai trò của hệ đệm này là giúp thận đào thải H^+ .

Cơ chế hoạt động của hệ đệm như sau:



2.1.3. Hệ đệm protein

Hệ đệm protein có nhiều nhất trong tế bào và huyết tương.

Protein là một chất lưỡng tính chứa nhóm carboxyl ($-COOH$) và amin ($-NH_2$) có thể tác động như một acid (phân ly thành H^+) hay như một base (kết hợp với H^+ tạo NH_3^+) nên tùy thuộc vào môi trường có pH tăng hay giảm.

Khả năng đệm của hệ đệm này không lớn, nhất là ở khu vực gian bào vì ở đó nồng độ protein thấp.

2.1.4. Hệ đệm hemoglobin

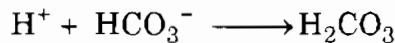
Là hệ đệm quan trọng nhất trong tế bào hồng cầu gồm hemoglobin (Hb) và oxyhemoglobin (HbO_2) tác dụng như những acid yếu nên được ký hiệu là HHb và $HHbO_2$ và dạng muối của chúng là KHb và $KHbO_2$.

Cơ chế tác động của hệ đệm hemoglobin có liên quan mật thiết đến quá trình trao đổi khí ở phổi và các tổ chức.

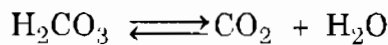
Ở phổi, Hb kết hợp với oxy sẽ giải phóng ion H^+ :



H^+ kết hợp với ion HCO_3^- tạo thành H_2CO_3 :

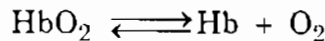


Phế nang phổi có áp lực riêng phần của CO_2 thấp nên H_2CO_3 bị phân ly thành CO_2 và nước:

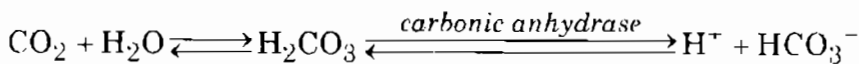


Khí CO_2 được đào thải theo khí thở ra.

HbO_2 tạo thành ở phổi theo máu động mạch đến các tổ chức, phân ly giải phóng O_2 và Hb dạng khử:

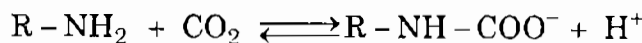


CO_2 được tạo thành do quá trình chuyển hoá các chất ở tế bào sẽ kết hợp với nước tạo H_2CO_3 , phân ly thành H^+ và HCO_3^- nhờ sự xúc tác của enzym carbonic anhydrase:



Hb nhận ion H^+ để hình thành HHb, rồi theo máu đến phổi để gắn oxy.

Một phần CO_2 của máu (khoảng 5%) được gắn với nhóm base của Hb:



3. SỰ ĐIỀU HÒA THĂNG BẰNG ACID – BASE CỦA CƠ THỂ

Trong quá trình chuyển hoá, luôn có sự tạo thành một số acid vô cơ như H_2SO_4 , H_3PO_4 , H_2CO_4 ,... một số acid hữu cơ như acid lactic, acid pyruvic, acid

acetoacetic... Tổng lượng ion H^+ được tạo thành có thể lên đến 100mEq/24giờ. Tuy vậy, pH của máu và các dịch cơ thể vẫn rất ổn định chỉ dao động trong một giới hạn hẹp ($7,4 \pm 0,05$). Cơ thể có khả năng duy trì thăng bằng acid base như vậy chính là nhờ một cơ chế điều hòa của các hệ đệm kết hợp với hoạt động sinh lý của phổi và thận.

3.1. Điều hòa thăng bằng acid base do tác động của hệ đệm

Hệ đệm có tác dụng điều hòa nhanh chóng các tác nhân gây mất cân bằng nội mô về acid base.

Có thể chia hệ đệm của huyết tương và dịch gian bào thành hai loại:

- Hệ đệm bicarbonat (H_2CO_3 / HCO_3^-).
- Hệ đệm ngoài bicarbonat, gồm có các hệ đệm khác.

Khi cơ thể nhận một lượng acid mạnh (AH), 53% lượng acid mạnh đó sẽ kết hợp với ion bicarbonat (HCO_3^-), 47% kết hợp với các anion của hệ đệm khác.

Khi cơ thể nhận một lượng base mạnh, 53% lượng base đó sẽ kết hợp với acid carbonic, phần còn lại kết hợp với acid yếu của các hệ đệm khác.

Do đó, sự tăng acid hay base không làm ảnh hưởng đến pH của cơ thể.

3.2. Điều hòa thăng bằng acid – base do cơ chế sinh lý

3.2.1. Sự hô hấp ở phổi

CO_2 được tạo thành liên tục trong tổ chức với tốc độ khoảng 200ml/phút (10mmol/phút). Từ tổ chức, CO_2 được vận chuyển bởi máu đến phổi, đào thải ra ngoài thông qua quá trình trao đổi khí ở phổi với tốc độ bằng với tốc độ tạo thành ở các tổ chức. Cơ thể người là một hệ thống mở, trong đó CO_2 vừa được tạo thành liên tục trong các mô, vừa được đào thải liên tục bởi phổi. Do đó, pCO_2 của máu và các dịch không đổi và pH cũng giữ được giá trị ổn định. Vậy phổi là cơ quan thải trừ acid carbonic hữu hiệu bằng sự thở ra khí CO_2 . Trung tâm hô hấp ở hành tủy điều hòa pCO_2 và pH của máu theo cơ chế:

- Khi pCO_2 / máu tăng, pH máu giảm, tốc độ hô hấp tăng.
- Khi pCO_2 / máu giảm, pH máu tăng, tốc độ hô hấp giảm.

3.2.2. Sự bài tiết ở thận

Thận đóng vai trò quan trọng trong sự điều hòa thăng bằng acid base của cơ thể. Cơ chế của sự điều hòa là duy trì nồng độ sinh lý của ion bicarbonat (HCO_3^-) trong huyết tương và dịch gian bào bằng 3 quá trình như sau:

Tái hấp thu ion bicarbonat (HCO_3^-) ở ống thận

Trong điều kiện sinh lý bình thường, nước tiểu không chứa HCO_3^- vì toàn bộ lượng HCO_3^- lọc qua cầu thận được tái hấp thu ở ống thận... Khi thận bị tổn thương về chức năng tái hấp thu HCO_3^- , sẽ nhanh chóng dẫn đến tình trạng thiếu hụt HCO_3^- và nhiễm base chuyển hoá.

Khả năng tái hấp thu HCO_3^- của tế bào thận chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố:

- pCO_2 của cơ thể tăng làm tăng hấp thu HCO_3^- ở ống thận và ngược lại.
- Sự tái hấp thu Na^+ ở ống thận.
- Nồng độ Cl^- và K^+ trong máu giảm cũng gây tăng tái hấp thu HCO_3^- ở ống thận.

Trường hợp trong máu và dịch ngoài tế bào thừa HCO_3^- , thận sẽ không tái hấp thu mà sẽ bài xuất ion này.

Tân tạo bicarbonat

Các ion H^+ của các acid tạo ra trong quá trình chuyển hoá được trung hòa bởi HCO_3^- nội mô. Lượng HCO_3^- mất đi này sẽ được bù lại bằng sự tân tạo HCO_3^- trong tế bào ống thận.

Ion HCO_3^- được tạo bởi phản ứng giữa CO_2 sinh ra ở tế bào và nước tạo H_2CO_3 . Chất này dưới tác dụng của anhydrase carbonic phân ly thành HCO_3^- và H^+ . Ion HCO_3^- được khuếch tán vào máu, còn H^+ sẽ kết hợp với NH_3 (sản phẩm chuyển hoá ở thận) tạo NH_4^+ đào thải ra ngoài theo nước tiểu.

Đào thải các acid không bay hơi ra nước tiểu

Ở nước tiểu, ngoài NH_3 , còn có muối phosphat $(\text{HPO}_4)^{2-}$, creatinin, urat... là chất nhận H^+ để tạo thành các dạng acid. Ngoài ra, trong nước tiểu còn chứa các acid hữu cơ, sản phẩm trung gian của quá trình chuyển hoá. Tất cả các dạng acid này được gọi là acid không bay hơi của nước tiểu.

4. RỐI LOẠN THĂNG BẰNG ACID – BASE

Tùy thuộc vào nguyên nhân, các tình trạng rối loạn thăng bằng acid–base được chia thành hai nhóm chính:

4.1. Rối loạn thăng bằng acid–base do nguyên nhân hô hấp

Gồm nhiễm acid hô hấp và nhiễm base hô hấp, có liên quan trực tiếp đến sự thay đổi pCO_2 của máu.

4.1.1. Nhiễm acid hô hấp

Nhiễm acid hô hấp là trạng thái hay quá trình bệnh lý gây giảm sự thông khí của phế nang dẫn đến tăng pCO_2 trong máu động mạch ($> 45\text{mmHg}$), ví dụ: viêm phổi, khí thủng, phù phổi, tổn thương trung tâm hô hấp, liệt cơ hô hấp, tắc nghẽn đường thở...

Phản ứng của cơ thể: huy động hệ đệm của máu và dịch thể, tăng tạo HCO_3^- của thận. Nếu nhiễm acid hô hấp kéo dài, thận tăng đào thải ion H^+ dưới dạng NH_4^+ và các acid không bay hơi.

4.1.2. Nhiễm base hô hấp

Là trạng thái hay quá trình bệnh lý gây tăng thông khí phế nang dẫn đến giảm pCO_2 trong máu động mạch ($< 35\text{mmHg}$), ví dụ: trung tâm hô hấp bị kích thích (viêm não) hay bệnh về phổi.

Phản ứng của cơ thể: huy động hệ thống đệm của máu và dịch nội bào và chậm hơn là hoạt động bù trừ của thận (giảm sự tạo thành amoniac và tân tạo HCO_3^- , tăng đào thải HCO_3^-).

4.2. Rối loạn thăng bằng acid – base do nguyên nhân chuyển hoá

Khi nồng độ bicarbonat thay đổi do những cơ chế liên quan đến chức năng của thận, hệ tiêu hoá và sự chuyển hoá ở mô sẽ dẫn đến tình trạng nhiễm acid chuyển hoá và nhiễm base chuyển hoá.

4.2.1. Nhiễm acid chuyển hoá

Là quá trình bệnh lý dẫn đến tăng acid không bay hơi trong cơ thể hoặc sự thiếu hụt HCO_3^- trong máu và dịch ngoại bào (nồng độ $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mEq/L}$)

Nguyên nhân:

- Mất ion HCO_3^- do tiêu chảy kéo dài.
- Suy thận, rối loạn chức năng ống thận (giảm khả năng đào thải các acid chuyển hoá như acid lactic, ceton, giảm khả năng tân tạo HCO_3^- , giảm tái hấp thu HCO_3^-).
- Rối loạn chuyển hoá gây tăng sự tạo thành các acid ceton như bệnh tiểu đường, đói kéo dài .

4.2.2. Nhiễm base chuyển hoá

Là tình trạng bệnh lý dẫn đến thiếu acid hoặc thừa HCO_3^- ở máu và dịch ngoại bào (nồng độ bicarbonat $> 26\text{mEq/L}$).

Nguyên nhân:

- Nôn mửa kéo dài gây mất acid dịch vị
- Tăng tân tạo HCO_3^- ở tế bào ống thận.
- Giảm Cl^- trong máu.
- Các bệnh gây tăng sản xuất aldosteron do hậu quả của việc mất acid theo nước tiểu.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Bộ môn Hoá sinh. Trường Đại học Y Hà Nội. *Hoá sinh*. NXB Y học Hà Nội, 2001.
2. Bộ môn Hoá sinh. Trường Đại học Y – Dược TPHCM. *Hoá sinh Y học*. NXB Y học. TP HCM, 2003.
3. Bộ Y tế, Vụ Khoa học và Đào tạo. *Hoá sinh học*. NXB Y học Hà Nội, 2005.
4. R.K. Murray, D.K. Granner. V.W. Rodwell. *Harper's Illustrated Biochemistry* 27th edition–Lange Medical Books/McGraw–Hill, 2006.
5. F. Percheron, R. Perlès, M.J. Foglietti. *Biochimie structurale et métabolique*. Tome 1, Masson, 1992.
6. P. Valdiguié. *Biochimie clinique*. EM Inter, 1993.
7. C.A. Burtis , E.R. Ashwood, D.e. Bruns. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4th edition – Elsevier saunders, 2006.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn một câu trả lời đúng nhất cho các câu sau

1. Hệ đệm chủ yếu của huyết tương và dịch gian bào là:
 - a. Hệ đệm bicarbonat
 - b. Hệ đệm phosphat
 - c. Hệ đệm protein
 - d. Hệ đệm hemoglobin
2. Phổi có vai trò quan trọng trong sự điều hòa thăng bằng acid – base của cơ thể thông qua tác động của:
 - a. Hệ đệm hemoglobin và hệ đệm phosphat
 - b. Hệ đệm bicarbonat và hệ đệm protein
 - c. Hệ đệm hemoglobin và hệ đệm bicarbonat
 - d. Hệ đệm protein và hệ đệm phosphat
3. Hệ đệm chủ yếu của dịch trong tế bào là:
 - a. Hệ đệm hemoglobin và hệ đệm phosphat
 - b. Hệ đệm bicarbonat và hệ đệm protein
 - c. Hệ đệm hemoglobin và hệ đệm bicarbonat
 - d. Hệ đệm protein và hệ đệm phosphat

4. Trạng thái hay quá trình bệnh lý gây giảm sự thông khí của phế nang dẫn đến tăng $p\text{CO}_2$ trong máu động mạch được gọi là:
 - a. Nhiễm acid hô hấp
 - b. Nhiễm base hô hấp
 - c. Nhiễm acid chuyển hoá
 - d. Nhiễm base chuyển hoá
5. Khi có sự rối loạn thăng bằng acid base trong cơ thể, cơ chế điều hòa nào sau đây được áp dụng trước tiên:
 - a. Hoạt động hô hấp của phổi
 - b. Hoạt động bù trừ của thận
 - c. Hoạt động của hệ đệm
 - d. Hoạt động chuyển hoá của gan

Chọn tập hợp câu trả lời đúng

6. Cơ chế điều hòa thăng bằng acid base do thận là duy trì nồng độ sinh lý của ion bicarbonat (HCO_3^-) trong huyết tương và dịch gian bào bằng cách:
 - a. Tái hấp thu ion bicarbonat ở ống thận
 - b. Tân tạo ion bicarbonat
 - c. Tăng đào thải ion bicarbonat
 - d. Đào thải các acid không bay hơi ra nước tiểu

CÂU HỎI NGHIÊN CỨU BÀI HỌC

1. Nêu hai hệ thống đệm đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì thăng bằng acid – base của cơ thể. Trình bày cơ chế hoạt động của hai hệ thống đệm này.
2. Giải thích cơ chế của sự điều hòa thăng bằng acid – base do hoạt động bài tiết của thận.
3. Nêu các ảnh hưởng của sự rối loạn thăng bằng acid – base đến quá trình chuyển hoá và hoạt động chức năng của cơ thể.

Chương 9

HOÁ SINH THẬN VÀ NƯỚC TIỂU

MỤC TIÊU

1. Trình bày được khái quát chức năng của thận.
2. Giải thích được cơ chế hình thành nước tiểu.
3. Nêu được tính chất lý hoá của nước tiểu.
4. Nêu được ý nghĩa lâm sàng của các chất bất thường trong nước tiểu.
5. Trình bày được nguyên tắc và ý nghĩa các nghiệm pháp thăm dò chức năng thận.

1. THẬN

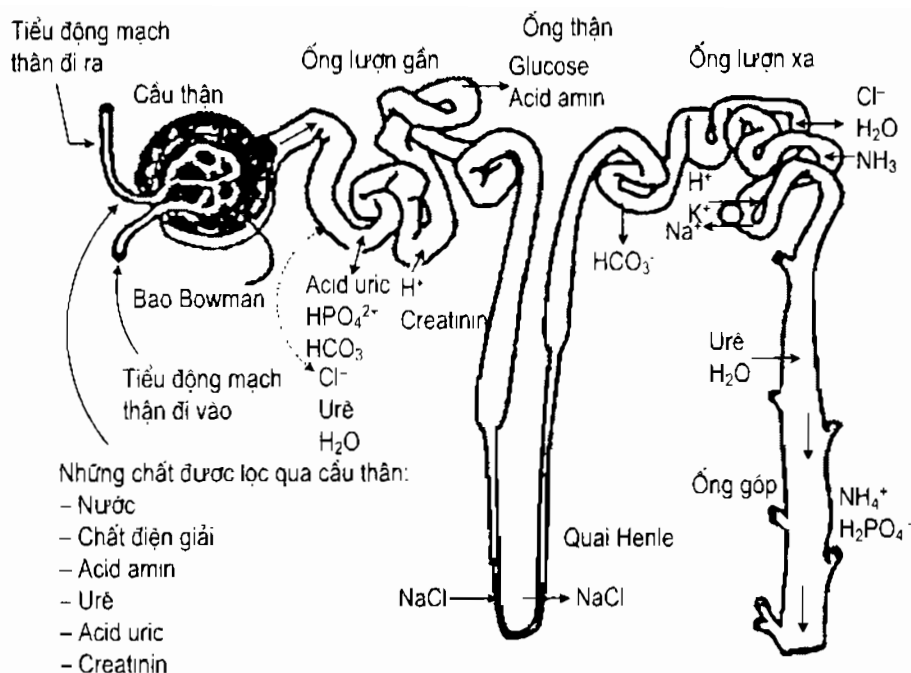
Thận giữ vai trò quan trọng nhất trong việc bài xuất các chất có hại hay không cần thiết ra ngoài cơ thể dưới dạng nước tiểu. Thận tham gia điều hòa thăng bằng acid – base nhờ vào sự tái tạo ion bicarbonat và sự bài tiết ion amoni và hydro. Các chức năng khác của thận là tham gia vào một số chuyển hoá các chất (acid hippuric, urocrom) và chức phận nội tiết.

Hai thận của người lớn nặng khoảng 300g (khoảng 0,5% khối lượng cơ thể) và mỗi thận dài khoảng 12 cm. Hàng ngày lượng máu đi qua thận là rất lớn (1.000 – 1.500 lít/24 giờ), với 90% lượng máu đi qua để lọc và đào thải các chất, còn 10% để cung cấp năng lượng cho thận.

Đơn vị chức năng của thận là nephron. Mỗi thận có khoảng từ 1 đến 1,5 triệu nephron. Mỗi nephron bao gồm:

– Cầu thận: gồm một bó mao động mạch hình cầu (quả cầu thận) được bọc bằng túi hai màng (bọc Bowman).

– Ống thận: gồm có ống lượn gần nối với bọc Bowman, quai Henlé và ống lượn xa. Ống lượn xa nối với ống góp và cuối cùng là bể thận.



Hình 9.1. Cấu tạo của nephron, đơn vị chức năng của thận

1.1. Chức năng lọc và bài tiết của thận

Các chức năng chính của thận bao gồm sự lọc, tái hấp thu và bài tiết. Thận kết hợp những chức năng này để duy trì và điều hòa cân bằng nội môi.

Sự hình thành nước tiểu là tổng hợp của các quá trình:

- Siêu lọc xảy ra ở cầu thận.
- Tái hấp thu và bài tiết xảy ra ở ống thận.

1.1.1. Quá trình siêu lọc

Giai đoạn đầu của sự tạo thành nước tiểu là quá trình siêu lọc của huyết tương ở cầu thận. Mỗi ngày có khoảng 180 lít nước tiểu ban đầu được hình thành. Nước tiểu ban đầu có thành phần như huyết tương, nhưng không có các protein có trọng lượng phân tử lớn hơn 70.000.

Quá trình lọc ở cầu thận xảy ra là nhờ vào áp lực hiệu dụng Pf:

$$Pf = Pg - (Po + Pc)$$

Pg: áp suất thủy tĩnh trong cầu thận (áp suất mao động mạch đẩy nước ra bao Bowman)

Po: áp suất keo của huyết tương (hút nước từ bao Bowman vào mao mạch)

Pc: áp suất thủy tĩnh trong bao Bowman (ngược với sự hút nước từ bao Bowman vào mao mạch)

Giá trị bình thường của Pg = 50mmHg, Po = 25mmHg, Pc = 5mmHg, Pf = 20mmHg.

1.1.2. Quá trình tái hấp thu

Quá trình tái hấp thu là quá trình xảy ra liên tục ở ống thận. Có nhiều mức độ hấp thu: hấp thu hoàn toàn, hấp thu phần lớn, hấp thu một phần và không được tái hấp thu. Những chất mà hầu hết được tái hấp thu hoàn toàn khi nồng độ của chúng trong huyết tương là khá thấp xuất hiện trong nước tiểu khi nồng độ trong huyết tương ở trên ngưỡng hấp thu của chúng. Creatinin là chất được tái hấp thu với một lượng rất nhỏ vì có ngưỡng hấp thu thấp.

1.1.2.1. Tái hấp thu hoàn toàn

Những chất có ngưỡng hấp thu cao như glucose hầu hết được tái hấp thu hoàn toàn ở ống thận.

Ngưỡng tái hấp thu của glucose ở thận là 1,75g/lít. Một số người có ngưỡng thận giảm sẽ gây ra tình trạng đường niệu (đái tháo đường do thận).

1.1.2.2. Tái hấp thu hầu hết

99% nước được tái hấp thu, phần lớn ở ống lượn gần. Sự tái hấp thu nước thường đi kèm với sự tái hấp thu natri và clo.

Các chất được tái hấp thu hầu hết còn bao gồm kali 98%, phosphat 95%, bicarbonat trên 90% (chủ yếu ở ống lượn gần). Các acid amin cũng được tái hấp thu gần hết ở ống thận.

1.1.2.3. Tái hấp thu phần lớn

Natri và clor là các chất được tái hấp thu phần lớn, chủ yếu ở ống lượn gần. Sự tái hấp thu natri thường kèm theo sự tái hấp thu nước và nhiều chất tan khác.

1.1.2.4. Tái hấp thu một phần

Các chất như urê, urat, vitamin C được tái hấp thu khoảng 50% tại ống thận.

1.1.2.5. Không tái hấp thu

Các chất được lọc qua cầu thận, nhưng không được tái hấp thu ở ống thận là inulin, mannitol và natri hyposulfid. Vì vậy, người ta thường đo độ thanh thải của các chất này để khảo sát chức năng lọc của cầu thận.

1.1.3. Quá trình bài tiết

Chức năng bài tiết của thận nhằm loại bỏ khỏi cơ thể các sản phẩm chuyển hoá cuối cùng và bất kỳ những chất vô cơ dư thừa trong chế độ ăn. Bài tiết là quá trình các chất từ huyết tương được tế bào ống thận đào thải vào nước tiểu.

Các sản phẩm dư thừa được bài tiết bao gồm những hợp chất urê có nitơ không phải là protein; một số acid hữu cơ, bao gồm cả acid amin, được bài tiết với số lượng nhỏ. Các chất như kali, acid uric, creatinin, H^+ , NH_4^+ ... cũng được bài tiết vào ống thận khi nồng độ trong máu cao.

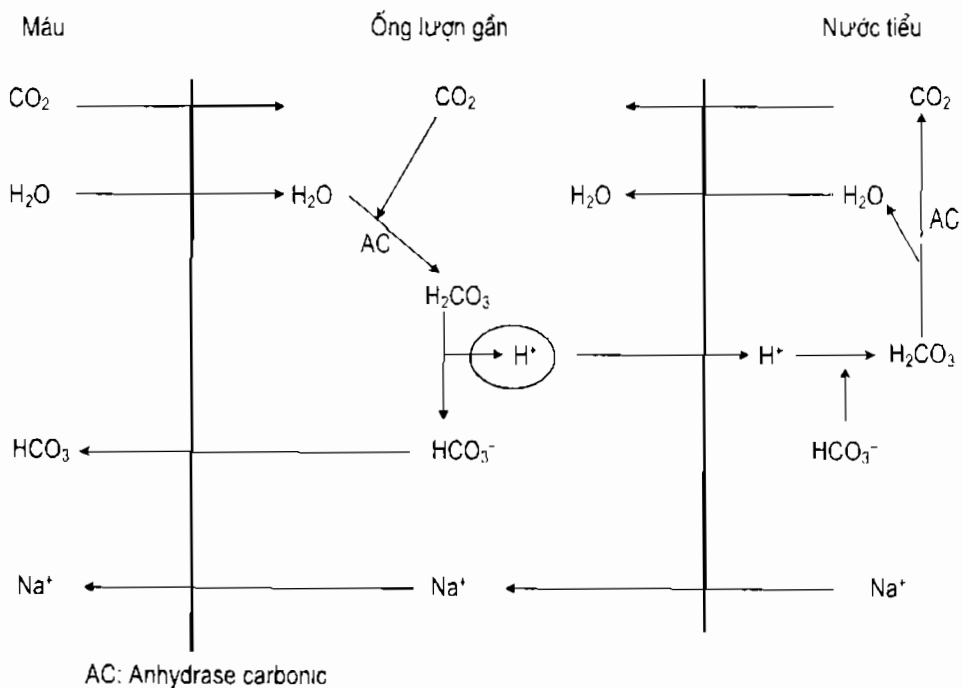
Ngoài ra, các chất đưa vào cơ thể để điều trị hay chẩn đoán như P.S.P (phenyl sulfo phtalein), acid para amino hippuric (P.A.H), penicillin... cũng được bài tiết ở ống thận.

Qua các chức năng nêu trên của thận, có thể thấy rằng nước tiểu cô đặc được hình thành thông qua các quá trình siêu lọc, tái hấp thu và bài tiết. Đây cũng chính là cơ chế đào thải có chọn lọc của thận.

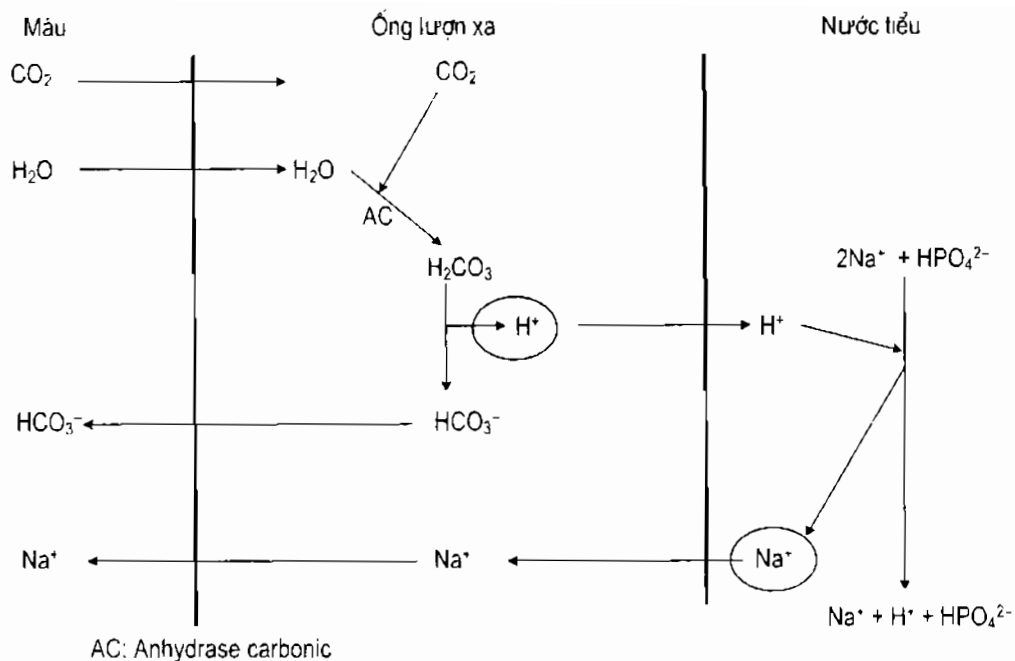
1.2. Chức năng điều hòa thăng bằng acid – base

Thận đóng vai trò chính trong việc duy trì thăng bằng acid – base, thông qua sự tái tạo bicarbonat và bài tiết NH_4^+ và H^+ . Ba cơ chế chính như sau:

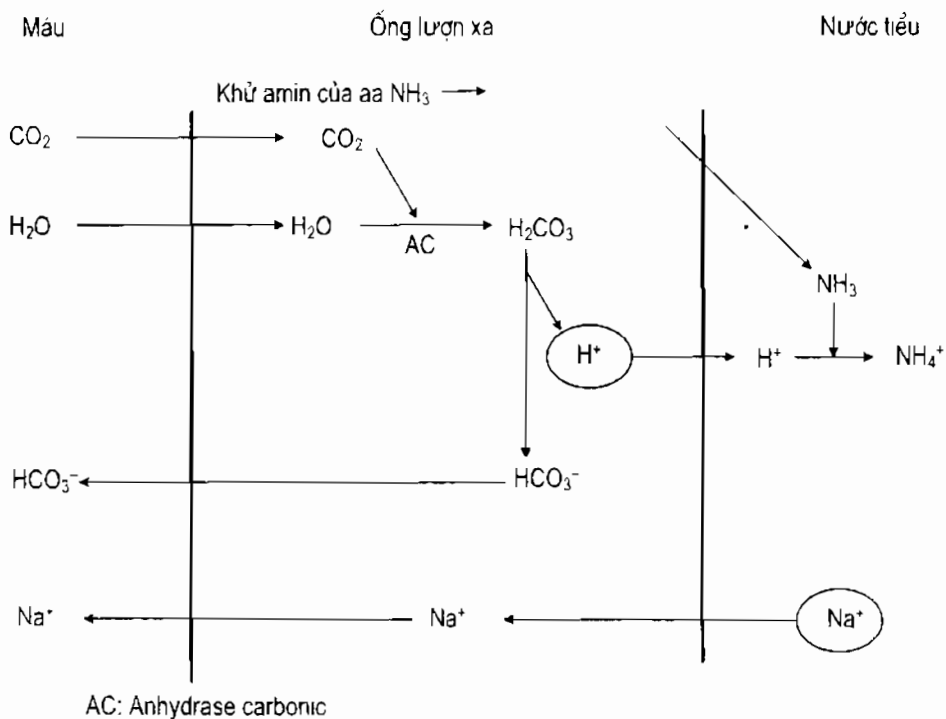
- Sự tái hấp thu bicarbonat (90% xảy ra ở ống thận) (hình 9.2).
- Sự tái tạo lại bicarbonat bằng cách đào thải ion H^+ dưới dạng acid định lượng (acid dihydrophosphat) (hình 9.3).
- Sự tái tạo lại bicarbonat bằng cách bài xuất NH_4^+ (hình 9.4).



Hình 9.2. Sự di chuyển của ion H^+ ở ống lượn gần



Hình 9.3. Sự bài tiết ion H^+ ở ống lượn xa



Hình 9.4. Sự tạo thành và bài tiết NH_4^+ ở ống lượn xa

1.3. Chức năng nội tiết của thận

Chức năng nội tiết của thận có thể được xem như là chức năng nguyên phát, vì thận cũng là một cơ quan nội tiết sản xuất hormon, hoặc được xem như là chức

năng thứ phát vì thận là đích tác động của hormon được sản xuất hay hoạt hoá bởi nơi khác. Thêm vào đó, thận là nơi thoái biến của các hormon như insulin và aldosteron. Hai chức năng nội tiết của thận là:

- Điều hoà sự hằng định nội môi, thăng bằng nước, điện giải và huyết áp qua hệ thống renin – angiotensin và aldosteron

- Tổng hợp yếu tố tạo hồng cầu của thận (REF = Renal erythropoietic factor) giúp chuyển tiền chất của erythropoietin trong huyết tương thành erythropoietin dạng hoạt động.

1.4. Chức năng chuyển hoá các chất của thận

Thận tham gia vào các quá trình thoái hoá glucid, lipid để cung cấp năng lượng cho thận.

Đặc biệt ở thận có nhiều enzym khử amin như L – aa dehydrogenase của glycin, L – glutamic và các transaminase. Vì vậy, thận tạo ra nhiều acid α – ceton và NH_3 (bài xuất trong nước tiểu dưới dạng muối amoni).

Thận còn tham gia quá trình tổng hợp acid hippuric từ glycin và a. benzoic cũng như quá trình khử nước của creatin để tạo thành creatinin.

Ngoài ra thận còn tham gia quá trình điều hoà chuyển hoá muối nước của cơ thể.

2. NƯỚC TIỂU

Nước tiểu là dịch bài xuất bởi thận, đi qua niệu quản, chứa ở bàng quang và được thải ra ngoài qua niệu đạo. Nước tiểu chứa phần lớn những chất cặn bã của cơ thể. Các thay đổi về các chỉ số hoá lý và thành phần hoá học của nước tiểu là những biểu hiện cho thấy có những rối loạn chuyển hoá trong cơ thể. Xét nghiệm phân tích nước tiểu giúp đánh giá được các rối loạn chuyển hoá có thể xảy ra và để đảm bảo kết quả xét nghiệm được chính xác, cần phải lấy mẫu chính xác và đúng quy cách.

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 vào khoảng 1.000 ml – 1.400 ml (khoảng 18 – 20 ml/kg cân nặng).

Các nguyên nhân sinh lý có thể làm thay đổi thể tích nước tiểu bao gồm:

- Tuổi: trẻ em tiểu nhiều hơn người lớn (tính theo cân nặng).
- Thức ăn: lượng nước uống vào càng nhiều, nước tiểu càng nhiều (trung bình 2.500 ml/ngày ở người lớn).

- Lượng nước thoát ra (hơi thở, mồ hôi) càng nhiều, nước tiểu càng ít.
- Nhiệt độ và độ ẩm của không khí cũng ảnh hưởng đến thể tích nước tiểu.

Các trường hợp bệnh lý:

- Lượng nước tiểu có thể lên tới trên 2.500 ml/24 giờ trong trường hợp đái tháo đường, đái tháo nhạt.
- Lượng nước tiểu dưới 750 ml/24 giờ gặp trong các trường hợp thiếu niệu, vô niệu do rối loạn bài tiết (do bệnh viêm cầu thận, viêm ống thận, mất máu, bóng nặng), hoặc do sự ngăn chặn cơ học (do sỏi đường niệu).

2.1.2. Màu của nước tiểu

Màu của nước tiểu bình thường thay đổi từ vàng nhạt đến màu hổ phách, tùy thuộc lượng nước tiểu bài xuất và đậm độ của nước tiểu. Màu nước tiểu do các sắc tố trong nước tiểu như urochrom, urobilin (sản phẩm oxy hoá của urobilinogen không màu), các dẫn xuất của indoxyl, porphyrin. Các sắc tố trên có thể tăng trong một số bệnh về gan, mật. Ngoài ra, một số dược phẩm đào thải qua nước tiểu (rifampicin, vitamin B₂...) cũng làm thay đổi màu của nước tiểu.

2.1.3. Độ trong suốt

Nước tiểu bình thường thì trong suốt. Sau khi để yên một thời gian, trong nước tiểu sẽ có vẩn đục lơ lửng ở giữa hay lắng xuống đáy ống đựng nước tiểu (tùy vào tỷ trọng của nước tiểu). Những vẩn đục này là những tế bào nội mô của các đường tiết niệu và các chất nhầy uromucoid.

Nước tiểu bình thường sau khi để yên trong lọ vẫn có thể xuất hiện tủa lắng xuống đáy. Đó có thể là cặn acid uric, muối urat natri, hay muối phosphat. Hai loại muối urat và phosphat có thể phân biệt bằng cách đun nóng nước tiểu, muối urat sẽ tan khi đun nóng, nước tiểu trong trở lại; còn cặn phosphat không tan trong môi trường trung tính và kiềm, chỉ tan trong môi trường acid nhẹ (như acid acetic).

2.1.4. Độ sánh

Nước tiểu bình thường có độ sánh cao hơn nước một ít. Trong các trường hợp bệnh lý, sự có mặt các chất như mỡ, máu, protein, mucoprotein, đường chấp, mỡ... làm tăng độ sánh, hôi và có bọt.

2.1.5. Mùi

Nước tiểu bình thường có mùi đặc biệt. Các trường hợp bệnh lý làm biến đổi mùi của nước tiểu như mùi aceton (tiểu đường), hay mùi thối (sốt cao, ung thư thận, bàng quang).

2.1.6. Sức căng mặt ngoài

Bình thường nước tiểu có sức căng mặt ngoài thấp hơn nước (64–69 dynes/cm² so với 72 dynes/cm² của nước). Một số chất khi được đưa vào cơ thể có thể làm giảm sức căng mặt ngoài của nước tiểu như: alcol, ete, cloroform. Trường hợp bệnh lý vàng da tắc mật, muối mật xuất hiện trong nước tiểu cũng làm giảm sức căng mặt ngoài của nước tiểu.

2.1.7. Tỷ trọng

Tỷ trọng của nước tiểu bình thường của người lớn trong 24 giờ, đo ở điều kiện 150°C, thay đổi từ 1,005 –1,030. Trong trường hợp bệnh lý như đái tháo đường do tụy, tỷ trọng nước tiểu có thể tăng lên 1,030 –1,040.

2.1.8. Độ pH của nước tiểu

Nước tiểu bình thường có phản ứng hơi acid, có pH khoảng từ 5–6, thường khoảng 5,8. Lượng acid trong nước tiểu người bình thường trong 24 giờ có nồng độ tương ứng khoảng 30–40 mEq H⁺, tương đương với khoảng 2g acid sulfuric.

Độ acid của nước tiểu là do sự có mặt của các acid tự do như acid acetyl acetic, acid uric, phosphat acid (PO₄H²⁻) và sự bài xuất các hợp chất acid dưới dạng muối ammoni nhờ vai trò điều hoà thăng bằng acid–base của thận.

Các điều kiện sinh lý có thể làm thay đổi độ pH của nước tiểu. Khi khẩu phần ăn có nhiều đạm thì pH nước tiểu càng acid, khi khẩu phần ăn có nhiều rau thì nước tiểu có ít acid hơn, pH có khi trung tính hoặc kiềm. Khi vận động thể lực nhiều, lao động nặng cũng làm tăng độ acid của nước tiểu.

Các trường hợp bệnh lý có thể làm thay đổi pH nước tiểu như sau:

– Trong trường hợp viêm bể thận, viêm bàng quang thì pH nước tiểu thường kiềm vì có sự lên men ammoniac.

– Đối với những bệnh nhân đái tháo đường thể ceton, pH nước tiểu thường acid do có sự bài xuất acetyl – acetic, β – hydroxybutyric dạng tự do và dạng muối ammoni.

2.2. Thành phần các chất của nước tiểu bình thường

Nước tiểu bình thường trong 24 giờ sau khi bốc hơi ở 100 – 110°C, thu được cặn khô nước tiểu (55 – 57g/nước tiểu 24 giờ) gồm những chất vô cơ và hữu cơ. Cặn khô sau đó đem nung thu được tro để xác định thành phần của nước tiểu.

2.2.1. Các thành phần vô cơ (khoảng 15–25g/24giờ)

Thành phần vô cơ của nước tiểu bình thường trong 24 giờ được trình bày như sau (bảng 9.1):

Bảng 9.1. Thành phần các chất vô cơ trong nước tiểu 24 giờ

Thành phần	Nồng độ	Thành phần	Nồng độ
Na ⁺	3–5g	Zn ²⁺	600mg
K ⁺	2–4g	I ⁻	50–250µg
Ca ²⁺	0,1–0,2g	Cu ²⁺	100 µg
Mg ²⁺	0,05–0,2g	As	50 µg
NH ₄ ⁺	0,3–1g	Pb	50 µg
Cl ⁻	5–9g		
PO ₄ ³⁻	2–2,5g		
SO ₄ ²⁻	0,7–3,5g		

Natri và Kali

Bình thường cơ thể đào thải khoảng 3–5g natri và 2–4g kali trong nước tiểu trong 24 giờ. Sự đào thải này thay đổi theo chế độ ăn, tình trạng cân bằng acid–base của cơ thể và được điều hoà bởi hormon vỏ thượng thận.

Calci và Magne

Phần lớn lượng calci và magne được đào thải ở ruột. Khoảng 15–30% lượng calci và 20–50% lượng magne được đào thải ra ngoài qua nước tiểu. Trong một số bệnh chuyển hoá xương lượng này có thể thay đổi.

Clo

Sự bài xuất clo phụ thuộc chế độ ăn. Lượng clo trong nước tiểu giảm trong một số trường hợp bệnh lý như viêm thận, bệnh nhiễm trùng.

Phosphat

Phosphat bài tiết qua phân và nước tiểu chủ yếu là ở dạng vô cơ. Phosphat có hai nguồn gốc ngoại sinh (được đưa vào cơ thể từ thức ăn) và nội sinh (do thoái hoá phospholipid và nucleoprotein). Hai thành phần phosphat acid ($H_2PO_4^-$) và phosphat base (HPO_4^{2-}) tạo thành hệ thống đệm chính của nước tiểu (quyết định pH nước tiểu). Các muối phosphat ít tan (muối calci và magne) xuất hiện trong nước tiểu kiềm (thường là thành phần của sỏi niệu). Sự bài xuất phosphat tăng lên trong một số bệnh về xương, cường cận giáp và giảm trong trường hợp thiếu năng cận giáp.

Sulfat

Sulfat có nguồn gốc chủ yếu từ sự thoái hoá hoàn toàn các acid amin chứa lưu huỳnh. Sự bài xuất sulfat qua nước tiểu phụ thuộc vào lượng protein trong thức ăn. Có hai dạng sulfat chính trong nước tiểu bình thường:

– Sulfat vô cơ: tỷ lệ với lượng protein thức ăn, lượng sulfat vô cơ được xem là chỉ số thoái hoá protein.

– Sulfat liên hợp (10%): có trong các chất hữu cơ như sulfon, cresol, indoxyl... và một lượng nhỏ acid amin có chứa lưu huỳnh.

Amoniac

Amoniac đào thải qua nước tiểu chủ yếu dưới dạng ion NH_4^+ do sự khuếch tán NH_3 từ tế bào ống thận ra và kết hợp với ion H^+ .

2.2.2. Các thành phần hữu cơ (khoảng 30–40g/24giờ)

Thành phần hữu cơ của nước tiểu bình thường trong 24 giờ được trình bày ở (bảng 9.2) sau:

Bảng 9.2. Thành phần các chất hữu cơ trong nước tiểu 24 giờ

Thành phần	Nồng độ	Thành phần	Nồng độ
Urê	25–30g	Acid oxalic	0,015–0,02g
Creatinin	1–1,8g	Acid citric	0,2–1,2g
Creatin	0,06–0,15g	Acid amin	0,15–0,2g
Acid uric	0,5–0,8g	Acid lactic	0,05–0,2g
Acid glucuronic	0,3–1,0g	Acid béo	0,05g
Acid hippuric	0,1–1,0g		

Urê

Urê là thành phần có nhiều nhất trong nước tiểu. Lượng nitơ của urê trong nước tiểu chiếm 80 – 85% lượng nitơ toàn phần của nước tiểu. Sự bài xuất urê do thận là yếu tố quan trọng nhất trong việc duy trì cân bằng đạm cho cơ thể. Sự bài xuất urê qua nước tiểu phụ thuộc vào chế độ ăn. Việc định lượng nồng độ urê trong máu và trong nước tiểu là xét nghiệm cơ bản thăm dò chức năng thận. Sự bài xuất urê tăng trong một số trường hợp bệnh lý như sốt cao, đái tháo đường hay ưu năng tuyến thượng thận và giảm trong trường hợp tổn thương biểu mô ống thận do viêm thận cấp, viêm thận do nhiễm độc chì, thủy ngân.

Acid uric

Acid uric là sản phẩm cuối cùng của sự thoái hoá các base purin. Sự bài xuất acid uric thay đổi theo chế độ ăn.

Lượng acid uric trong nước tiểu tăng trong một số bệnh nhiễm khuẩn, bệnh chuyển hoá của nucleoprotein như bệnh bạch cầu.

Trong bệnh gout lúc bắt đầu lượng acid uric niệu giảm đột ngột, nhưng tới ngày thứ ba thì tăng đột biến. Nếu bệnh diễn tiến đến mạn tính, những thay đổi trên trở nên không rõ rệt.

Creatinin và Creatin

Creatinin là sản phẩm của sự phân giải creatin phosphat của cơ và các cơ quan khác. Lượng creatinin trong nước tiểu rất hằng định trong những điều kiện sinh lý khác nhau. Sự bài xuất creatinin trong nước tiểu phụ thuộc chủ yếu vào khối lượng cơ, trung bình ở nam khoảng 20–26mg/kg/ngày và ở nữ khoảng 14–22mg/kg/ngày. Lượng creatinin trong nước tiểu giảm nhiều trong các bệnh thận (viêm thận) và tăng trong các trường hợp teo cơ kèm theo thoái hoá cơ, cường tuyến cận giáp hay đái tháo đường.

Creatin thường không có hoặc có rất ít trong nước tiểu người lớn (khoảng 0,06–0,15g/ngày). Lượng creatin niệu sinh lý tăng khi đang lớn, có thai, có kinh. Trẻ em

bài tiết nhiều creatin hơn creatinin. Lượng creatin niệu tăng trong một số trường hợp bệnh lý như viêm đa cơ, bại liệt, cường giáp và giảm trong suy giáp.

Acid hippuric

Acid hippuric hình thành do sự kết hợp giữa acid benzoic và glycin ở gan, thận. Lượng acid hippuric đào thải trung bình trong nước tiểu khoảng 0,1 – 1g/ ngày.

Acid oxalic

Bình thường chỉ có một lượng nhỏ oxalat bài xuất trong nước tiểu. Muối oxalat calci thường tủa trong nước tiểu acid. Oxalat là thành phần quan trọng tạo nên sỏi đường niệu.

Acid lactic

Acid lactic là sản phẩm cuối cùng của quá trình đường phân yếm khí. Bình thường hàm lượng acid lactic trong nước tiểu khoảng 0.05 – 0.2g/ngày. Sự bài xuất acid lactic tăng trong trường hợp cơ cơ kéo dài, thiếu oxy.

Amylase

Lượng enzym amylase bình thường trong nước tiểu khoảng 16 – 32 đơn vị Vongemuth/ml nước tiểu (< 1310 U/l). Nồng độ này tăng trong các trường hợp bệnh quai bị, viêm tụy cấp.

Ngoài ra trong nước tiểu còn có một lượng nhỏ các acid amin, các vitamin (B1, PP, C...), các hormon steroid và các sản phẩm chuyển hoá (đánh giá chung dưới dạng các chất 17 – cetosteroid).

2.3. Những chất bất thường trong nước tiểu

Những chất bất thường là những chất chỉ xuất hiện trong nước tiểu người bệnh. Trong thực tế, ở nước tiểu người bình thường cũng có một lượng rất nhỏ các chất này nhưng không phát hiện được bằng các xét nghiệm thông thường.

2.3.1. Glucid

Tính khử yếu của nước tiểu bình thường là do sự hiện diện của một lượng nhỏ các ose như glucose, fructose, galactose, arabinose, ribose.

Ose thường xuất hiện trong nước tiểu là glucose (gọi là glucose niệu). Glucose niệu gặp trong trường hợp bệnh đái tháo đường tụy do thiếu insulin, khi đó glucose không thoái hoá được dẫn đến nồng độ glucose trong máu tăng vượt quá ngưỡng thận (1,75g/l) nên bị đào thải ra ngoài và xuất hiện trong nước tiểu.

Bên cạnh đó, glucose niệu cũng có thể gặp trong những trường hợp glucose huyết không cao, do khả năng tái hấp thu của ống thận giảm. Ngoài ra, những rối loạn enzym bẩm sinh cũng làm cho xuất hiện một số ose khác trong nước tiểu như fructose, galactose.

2.3.2. Protein

Bình thường trong nước tiểu cũng có một ít protein, khoảng 50–150 mg/nước tiểu 24 giờ. Tuy nhiên, ở nồng độ này, không phát hiện được protein bằng các xét nghiệm thông thường. Khi phát hiện có protein trong nước tiểu bằng các xét nghiệm thông thường, thì đó là trường hợp protein niệu bệnh lý. Protein niệu bệnh lý thường gặp trong các trường hợp sốt cao, bệnh đái tháo đường, bệnh tim mạch, các bệnh về thận.

Phân tích protein niệu bằng điện di, người ta phân biệt hai loại protein niệu nguồn gốc cầu thận và nguồn gốc ống thận.

2.3.2.1. Protein niệu cầu thận

Thường do tăng độ lọc qua cầu thận hoặc do tăng độ khuếch tán khi nồng độ protein trong máu cao.

Protein niệu do độ lọc tăng là khi nước tiểu có albumin và các protein có kích thước nhỏ hơn albumin huyết tương (như hemoglobin, chuỗi nhẹ của globulin trong u tủy...). Trường hợp này thường do tổn thương cầu thận làm tăng độ thấm thấu của thận, gặp ở các bệnh lý như viêm cầu thận, viêm thận nhiễm mỡ.

Protein niệu do độ khuếch tán tăng là khi nước tiểu có albumin và các protein có kích thước lớn hơn albumin. Thường gặp trong trường hợp nồng độ protein ở máu cầu thận tăng hoặc khi có sự ứ đọng lưu lượng cầu thận tiếp giáp với màng lọc. Ví dụ: protein niệu trong suy tim, tắc tĩnh mạch thận, có thai...

2.3.2.2. Protein niệu do ống thận

Trường hợp này ít gặp hơn, trong nước tiểu xuất hiện các protein có trọng lượng phân tử nhỏ hơn albumin (đặc biệt là α_2 và β_2 microglobulin). Nguyên nhân là do rối loạn tái hấp thu protein đã được lọc bình thường bởi cầu thận. Thường gặp trong các trường hợp tổn thương bẩm sinh ống thận ở trẻ em, ngộ độc bởi kim loại nặng. Ngoài ra, cũng có thể gặp protein niệu do viêm hoặc tổn thương đoạn dưới của đường tiết niệu, bàng quang hay niệu quản, gọi là protein niệu sau thận.

Khi chẩn đoán các bệnh liên quan đến thận, cần phân biệt rõ về mặt triệu chứng học. Nếu tình trạng protein niệu xảy ra liên tục (hay thường xuyên) thì có thể là do các bệnh lý về thận gây ra. Nếu tình trạng protein niệu xảy ra không liên tục (gián đoạn), thì có thể là do rối loạn chức năng, trường hợp này thường do gắng sức, lao động nặng, do đứng lâu hay do vận mạch, rét, cảm động.

Khi điện di protein niệu, người ta phân biệt được bốn loại protein niệu bệnh lý:

– Protein niệu toàn phần: có mặt tất cả thành phần protein huyết thanh, gặp trong viêm cầu thận nặng.

– Protein niệu chọn lọc: chủ yếu có albumin huyết thanh và β – globulin, gặp trong hội chứng thận có tổn thương nhỏ ở cầu thận.

– Globulin niệu chọn lọc: chủ yếu có α_2 và β – globulin, tỷ lệ albumin huyết thanh thấp, do nguồn gốc ống thận, gặp trong viêm ống thận kẽ cấp, viêm ống thận bẩm sinh, bệnh Wilson, galactose niệu.

– Protein niệu Bence – Jones: có β , γ – globulin với sự hiện diện của albumin huyết thanh hoặc không, còn gọi là protein nhiệt tan (chỉ tan ở 60 – 70°C), gặp trong đa u tủy xương.

2.3.3. Các chất ceton

Nước tiểu bình thường chứa khoảng vài mg acid acetyl acetic/lít và vài trăm mg acid β – hydroxybutyric. Các chất ceton tăng trong rối loạn chuyển hoá glucid (đái tháo đường), đói và trong tăng chuyển hoá lipid.

2.3.4. Sắc tố mật – Muối mật

Trong nước tiểu xuất hiện bilirubin liên hợp và muối mật trong trường hợp vàng da do viêm gan và vàng da do tắc mật. Bilirubin liên hợp trong nước tiểu được gọi là sắc tố mật. Trong tổn thương gan, nước tiểu cũng có một lượng urobilinogen, là chất tạo thành từ ruột và gan không giữ lại được.

2.3.5. Hồng cầu và Hemoglobin

Hồng cầu xuất hiện trong nước tiểu gặp trong viêm thận cấp, lao thận, ung thư thận, sỏi thận...

Nước tiểu có hemoglobin gặp trong sốt rét ác tính, vàng da do tiêu huyết, bồng năng...

2.3.6. Porphyrin

Bình thường lượng porphyrin bài xuất ra nước tiểu khoảng 50–200mg (copoporphyrin I và II). Hai loại porphyrin niệu bao gồm porphyrin vô căn do di truyền, do thiếu enzym của quá trình tổng hợp hem và porphyrin niệu thứ phát, do nhiễm độc dẫn đến ức chế sự tổng hợp hem.

2.3.7. Dưỡng chấp

Dưỡng chấp là các thành phần của dịch bạch huyết tràn vào nước tiểu khi mạch bạch huyết vùng thận hay bàng quang bị vỡ. Dưỡng chấp làm cho nước tiểu trắng đục như nước vo gạo, thường có trong nước tiểu bệnh nhân bị giun chỉ.

2.3.8. Cặn và sỏi

Các loại cặn lắng trong nước tiểu gồm có acid uric, muối urat, carbonat, oxalat, phosphat,... đôi khi là cystin, tyrosin, leucin. Các cặn này lắng kết lâu ngày có thể tạo sỏi và tùy theo vị trí có thể tạo sỏi thận hay sỏi bàng quang.

3. THỬ NGHIỆM THĂM DÒ CHỨC NĂNG THẬN

Để đánh giá tình trạng và chức năng lọc của thận, người ta thường khảo sát các chỉ tiêu như protein niệu, cặn niệu, nồng độ urê trong máu, nồng độ creatinin trong máu. Đặc biệt, việc khảo sát urê và creatinin huyết còn giúp tiên lượng sự tiến triển của bệnh, nhất là viêm thận mạn. Tuy nhiên, việc đánh giá chức năng thận bằng các chỉ tiêu trên là không đặc hiệu, vì còn phụ thuộc vào nhiều điều kiện khác. Để có thể đánh giá chính xác, thường thực hiện thêm các nghiệm pháp thăm dò chức năng thận.

3.1. Độ thanh thải (Clearance)

Độ thanh thải của một chất là số ml huyết tương được lọc hết chất đó qua nước tiểu trong thời gian một phút.

Công thức:

$$C = \frac{U.V}{P}$$

C: độ thanh thải, tính theo ml/phút

U: nồng độ chất được thanh lọc trong nước tiểu (mg/ml)

P: nồng độ chất được thanh lọc trong huyết tương (mg/ml)

V: thể tích nước tiểu (ml/phút)

Đối với người bình thường mỗi chất đều có độ thanh thải riêng.

Những chất được lọc qua cầu thận, không bị tái hấp thu và không được bài tiết thêm ở ống thận, có độ thanh thải khoảng 120ml/phút. Đó thường là các chất ngoại lai dùng để điều trị hay chẩn đoán như inulin, mannitol. Độ thanh thải của inulin hay mannitol phản ánh độ lọc của cầu thận.

Những chất được lọc qua cầu thận, có bị tái hấp thu và không được bài tiết thêm ở ống thận, có độ thanh thải dưới 120ml/phút. Creatinin được dùng phổ biến nhất, vì ít bị tái hấp thu và bài tiết thêm. Bình thường độ thanh thải creatinin khoảng 75–120ml/phút tùy theo tuổi và trọng lượng cơ thể. Độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 75ml/phút chứng tỏ chức năng lọc cầu thận kém. Độ thanh thải creatinin có ý nghĩa và thường được sử dụng trong sinh dục học và được làm sàng.

Ngoài ra, có thể xác định độ thanh thải của PAH (para amino hippuric), để đo lưu lượng máu thận vì PAH vừa được lọc ở cầu thận, vừa được bài tiết thêm ở ống thận. Độ thanh thải của PAH bình thường là 600–700ml/phút. Độ thanh thải này dưới 500ml/phút thường gặp trong các trường hợp lưu lượng máu thận kém, do tổn thương cầu thận, ống thận, hay nghẽn động mạch thận.

3.2. Microalbumin niệu

Microalbumin niệu xảy ra khi thận để thoát một lượng nhỏ albumin vào nước tiểu. Trước đây làm xét nghiệm đạm để chẩn đoán chức năng thận thường chỉ là khảo sát mức đạm niệu đại thể (macro albumin niệu). Tuy nhiên, những tổn thương thận nếu có khi xuất hiện đạm niệu đại thể thường đã ở giai đoạn nặng, nên việc điều trị gặp nhiều hạn chế. Hiện nay những tổn thương sớm ở cầu thận có thể được chẩn đoán sớm nhờ vào xét nghiệm phát hiện microalbumin niệu bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ (radioimmunoassay – RIA).

Những nghiên cứu gần đây còn cho thấy sự liên quan giữa microalbumin niệu với các bệnh tim mạch, bệnh tiểu đường, bệnh chuyển hoá,... Vì thế xét nghiệm microalbumin niệu đang được xem là một xét nghiệm quan trọng trong việc phát hiện và tiên lượng một số bệnh lý nội khoa.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Bộ môn Hoá sinh. Trường Đại học Y Hà Nội. *Hoá sinh*. NXB Y học Hà Nội, 2001.
2. Bộ môn Hoá sinh. Trường Đại học Y dược TPHCM. *Hoá sinh Y học*. NXB Y học. TP HCM, 2003.
3. Bộ Y tế, Vụ Khoa học và Đào tạo. *Hoá sinh học*. NXB Y học Hà Nội, 2005.
4. R.K. Murray, D.K. Granner, V.W. Rodwell. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 27th edition – Lange Medical Books/McGraw – Hill, 2006.
5. F. Percheron, R. Perlès, M.J. Foglietti. *Biochimie structurale et métabolique*. Tome 1, Masson, 1992.
6. P. Valdiguié. *Biochimie clinique*. EM Inter, 1993.
7. C.A. Burtis, E.R. Ashwood, D.e. Bruns. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4th edition – Elsevier saunders, 2006.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn một câu trả lời đúng nhất trong các câu sau

1. Thận bài xuất các chất có hại hay không cần thiết ra ngoài cơ thể dưới dạng nước tiểu thông qua các quá trình:
 - a. Siêu lọc ở cầu thận
 - b. Tái hấp thu và bài tiết ở cầu thận
 - c. Tái hấp thu và bài tiết ở ống thận
 - d. a và c đúng

2. Mỗi ngày có khoảng 180 lít nước tiểu ban đầu được hình thành. Nước tiểu ban đầu có thành phần như huyết tương nhưng:
 - a. Không có các protein có trọng lượng phân tử lớn hơn 7000
 - b. Không có các protein có trọng lượng phân tử lớn hơn 70000
 - c. Không có các protein có trọng lượng phân tử lớn hơn 700000
 - d. Không có các protein có trọng lượng phân tử lớn hơn 50000
3. Quá trình lọc ở cầu thận là nhờ vào áp lực hiệu dụng $P_f = P_g - (P_o + P_c)$, trong đó P_g là:
 - a. Áp suất keo của huyết tương
 - b. Áp suất thủy tĩnh trong bao Bowman
 - c. Áp suất thủy tĩnh trong cầu thận
 - d. Áp suất thủy tĩnh trong huyết tương
4. Glucose là chất có ngưỡng thận cao (1,75g/l). Vì vậy glucose là chất:
 - a. Được tái hấp thu hầu hết
 - b. Được tái hấp thu hoàn toàn
 - c. Được tái hấp thu một phần
 - d. Không được tái hấp thu
5. Sự tái hấp thu natri thường kèm theo sự tái hấp thu nước và nhiều chất tan khác. Natri là chất:
 - a. Được tái hấp thu hầu hết
 - b. Được tái hấp thu hoàn toàn
 - c. Được tái hấp thu một phần
 - d. Được tái hấp thu phần lớn
6. Chức năng bài tiết của thận nhằm loại bỏ khỏi cơ thể các sản phẩm chuyển hoá cuối cùng và bất kỳ những chất vô cơ dư thừa trong chế độ ăn. Các chất sau được bài tiết vào ống thận khi nồng độ trong máu cao, ngoại trừ:
 - a. Kali
 - b. Creatinin
 - c. NH_4^+
 - d. Mannitol
7. Độ pH của nước tiểu thường:
 - a. Kiềm
 - b. Hơi kiềm

- c. Hơi acid
 - d. Trung tính
8. Các chất ceton trong nước tiểu:
- a. Tăng trong rối loạn chuyển hoá glucid (đái tháo đường)
 - b. Giảm khi tăng chuyển hoá lipid
 - c. Tăng khi giảm chuyển hoá lipid
 - d. a và c đúng
9. Acid uric là sản phẩm cuối cùng của sự thoái hoá các base purin, trong nước tiểu acid uric:
- a. Tăng trong một số bệnh nhiễm khuẩn
 - b. Giảm trong bệnh chuyển hoá của nucleoprotein (bệnh bạch cầu)
 - c. Thay đổi theo chế độ ăn
 - d. a và c đúng
10. Chất được tái hấp thu hoàn toàn ở thận:
- a. Bicarbonat
 - b. Kali
 - c. Glucose
 - d. a và c đúng
11. Chất được tái hấp thu hầu hết ở thận:
- a. Inulin
 - b. Mannitol
 - c. Natri hyposulfid
 - d. Bicarbonat
12. Các chất bất thường trong nước tiểu bao gồm:
- a. Glucose
 - b. Protein
 - c. Sắc tố mật–muối mật
 - d. Cả 3 đều đúng
13. Chức năng lọc cầu thận kém khi độ thanh thải creatinin:
- a. < 65 ml/phút
 - b. < 75 ml/phút
 - c. < 85 ml/phút
 - d. < 95 ml/phút

Chọn tập hợp câu trả lời đúng cho các câu sau

14. Các chức năng của thận bao gồm:
- Điều hòa thăng bằng acid – base
 - Tham gia vào một số chuyển hoá các chất
 - Khử độc
 - Chức phận nội tiết
15. Thận đóng vai trò chính trong việc duy trì thăng bằng acid – base thông qua các cơ chế sau:
- Sự tái hấp thu bicarbonat
 - Sự đào thải natri
 - Sự tái tạo lại bicarbonat bằng cách đào thải ion H^+ dưới dạng acid định lượng
 - Sự tái tạo lại bicarbonat bằng cách bài xuất NH_4^+
16. Các nguyên nhân sinh lý và bệnh lý làm thay đổi thể tích nước tiểu:
- Tuổi
 - Đái tháo đường
 - Viêm cầu thận
 - Nhiệt độ và độ ẩm của không khí
17. Độ thanh thải $C = U.V/P$, trong đó:
- C là độ thanh thải, tính theo ml/phút
 - U là nồng độ chất được thanh lọc trong nước tiểu, mg/ml
 - P là nồng độ chất được thanh lọc trong huyết tương, mg/ml
 - V là thể tích nước tiểu, ml/phút
18. Người ta thường đánh giá chức năng thận bằng các xét nghiệm:
- Đo nồng độ creatinin trong máu
 - Microalbumin niệu
 - Đo hoạt độ enzym ASAT
 - Đo hoạt độ enzym ALAT
19. Protein niệu bệnh lý thường gặp trong các trường hợp:
- Sốt cao
 - Bệnh đái tháo đường
 - Bệnh tim mạch
 - Các bệnh về thận.

20. Sự bài xuất urê do thận là yếu tố quan trọng nhất trong việc duy trì cân bằng đậm cho cơ thể. Sự bài xuất urê tăng trong một số trường hợp bệnh lý như:
- Sốt cao
 - Đái tháo đường
 - Ưu năng tuyến thượng thận
 - Tổn thương biểu mô ống thận do viêm thận cấp

CÂU HỎI NGHIÊN CỨU BÀI HỌC

- Trình bày chức năng lọc và bài tiết của thận.
- Giải thích sự điều hòa thặng bằng acid base ở thận.
- Liệt kê các thành phần của nước tiểu bình thường.
- Trình bày các thành phần bất thường của nước tiểu và một số phương pháp thăm dò chức năng thận.

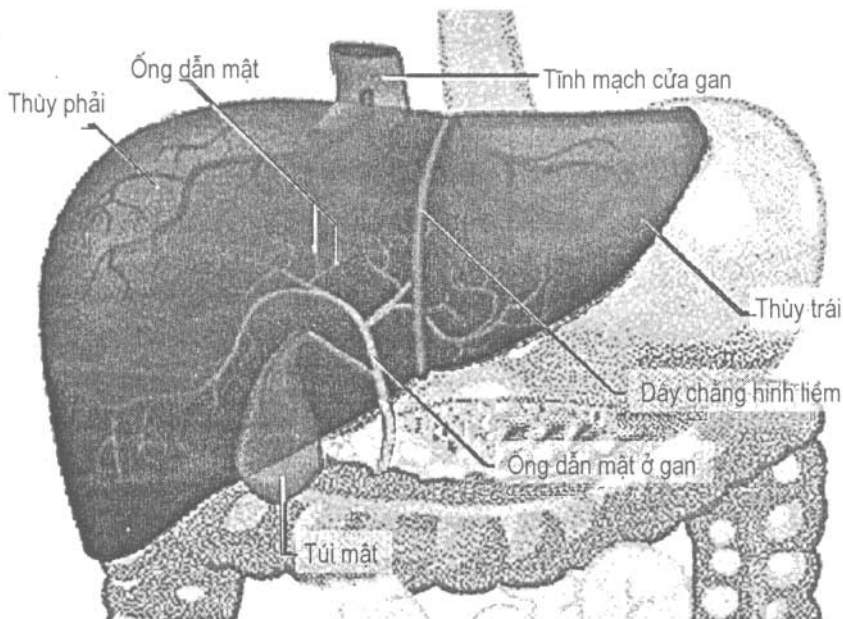
Chương 10

HOÁ SINH GAN

MỤC TIÊU

1. Trình bày được khái quát thành phần hoá học của gan.
2. Nêu được chức phận tạo mật của gan.
3. Nêu được chức phận chuyển hoá các chất của gan.
4. Nêu được khả năng khử độc của gan.
5. Trình bày được một số xét nghiệm chức năng gan cơ bản.

Gan chiếm khoảng 3% trọng lượng cơ thể. Gan là một cơ quan giữ vai trò quan trọng trong chuyển hoá các chất cho cơ thể. Gan có nhiều chức năng và các chức năng của gan liên quan mật thiết với nhau. Lượng máu lưu thông qua gan là rất lớn, khoảng 1/3 lượng máu lưu thông toàn cơ thể, trung bình khoảng 1–2 lít/phút. Khả năng làm việc của gan là rất lớn, khi có bệnh lý ở hệ thống gan mật sẽ gây ra rối loạn nhiều chức năng khác của cơ thể và có thể phát hiện được qua các xét nghiệm lâm sàng.



Hình 10.1. Hình ảnh của gan

1. THÀNH PHẦN HOÁ HỌC CỦA GAN

Thành phần hoá học của gan thay đổi tùy theo điều kiện sinh hoạt, ăn uống, thời kỳ hoạt động, trạng thái bệnh lý của cơ thể:

Nước	70%
Chất khô	30%
Pro	12 – 15%
Glycogen	2 – 10%
Glucose	0,1%
Lipid trung tính	2%
Phospholipid	2,5%
Cholesterol	0,3%

Na⁻, K⁺, muối khoáng, vitamin và enzym

– Protein của gan bao gồm albumin, globulin, nucleoprotein, collagen, đặc biệt có ferritin (protein chứa sắt) đóng vai trò quan trọng trong chuyển hoá sắt và là dạng dự trữ sắt của cơ thể. Ngoài ra gan còn chứa các acid amin tự do như cystein, methionin, tyrosin, tryptophan, arginin, glycin, histidin và đặc biệt là acid glutamic.

– Glucid của gan chủ yếu là glycogen, thường chiếm khoảng 2 – 10% trọng lượng gan tùy theo tình trạng cơ thể (khoảng 150 – 200g ở người trưởng thành).

– Lipid của gan chiếm khoảng 5% trọng lượng gan trong đó mỡ trung tính là 40%, phospholipid là 50% và cholesterol là 10%.

– Enzym: gan là nơi chứa nhiều enzym nhất, đặc biệt có những enzym chỉ có ở gan như enzym tổng hợp glycogen từ các đường khác glucose, enzym tân tạo glucose, hệ enzym sinh tổng hợp urê... làm cho hoạt động của gan rất phong phú và đặc hiệu.

– Vitamin: trong gan có nhiều caroten, vitamin A, C, D₃, các vitamin nhóm B. Gan còn là nơi dự trữ vitamin A, D, và B₁₂ cho cơ thể (vitamin A dự trữ có thể đáp ứng nhu cầu cơ thể từ 1 – 2 năm, B₁₂ từ 2 – 4 tháng).

– Một số ion kim loại quan trọng có ở gan như sắt, natri, kali, magne, đồng, kẽm...

2. CÁC CHỨC PHẬN HOÁ SINH CỦA GAN

Hoạt động hoá sinh của gan rất mạnh, phong phú và đặc hiệu. Gan có khả năng tổng hợp và phân ly các chất cung cấp cho các cơ quan khác. Ngoài ra gan còn có khả năng khử các chất độc nội và ngoại sinh.

2.1. Chức phận tạo mật

Mật được tiết ra từ những tế bào gan, qua ống dẫn mật được dự trữ ở túi mật. Khi tiêu hoá, mật được bài tiết xuống tá tràng. Mật được tiết ra hàng ngày tùy vào

khối lượng và tính chất thức ăn. Trung bình gan bài tiết 1lít mật/ngày. Mật ở túi mật được cô đặc hơn so với mật trong tế bào gan. Tuy nhiên sự cô đặc này không phải là sự mất nước đơn thuần mà các thành phần trong mật được cô đặc ở những mức độ khác nhau.

Thành phần hoá học quan trọng nhất của mật là muối mật. Ngoài ra, còn có sắc tố mật, cholesterol và một số chất khác.

Bảng 10.1. Thành phần mật trong gan và trong túi mật

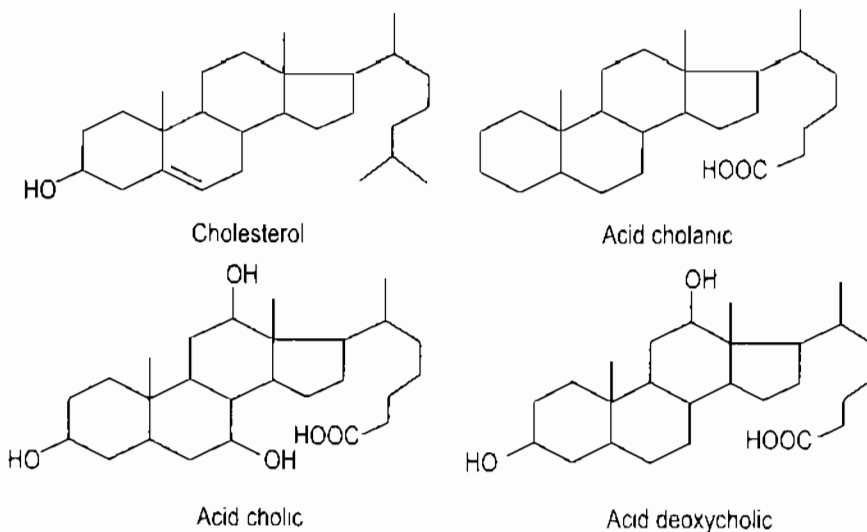
	Mật / gan (%)	Mật / túi mật (%)
Nước	97,6	86
Chất khô	2,4	14
Acid mật	0,4	4,7
Mucin và sắc tố mật	0,5	4
Cholesterol	0,15	0,6
Acid béo, ion vô cơ		
pH	7,5	6,8

2.1.1. Acid mật và muối mật

– Acid mật được tạo thành từ cholesterol ở gan, về bản chất là dẫn chất của acid cholaníc

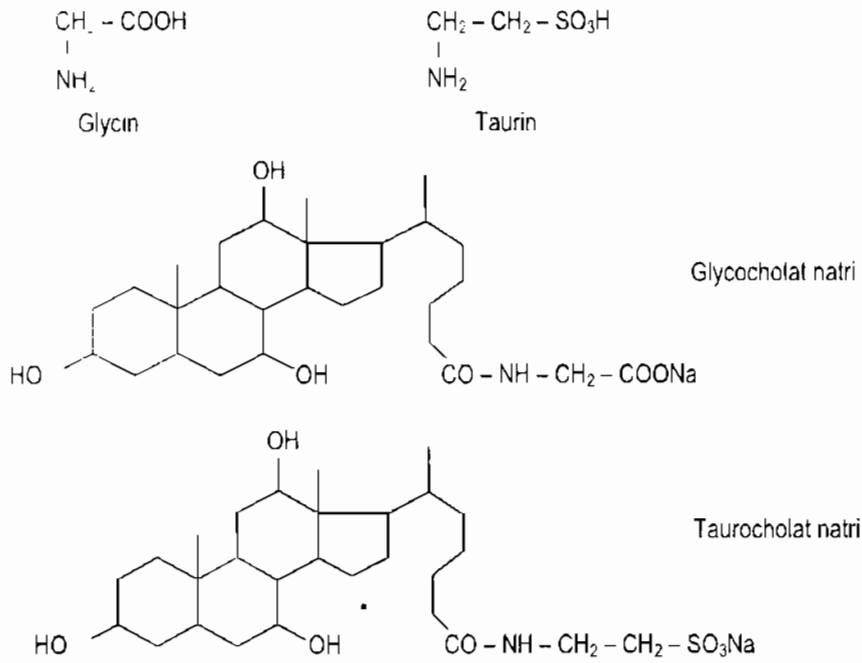
– Người ta đã phân lập được các acid mật sau từ mật người:

- + Acid lithocholic (3–hydroxyl cholaníc)
- + Acid chenodeoxycholic (3,7–dihydroxyl cholaníc)
- + Acid deoxycholic (3,12– dihydroxyl cholaníc)
- + Acid cholic (3,7,12– trihydroxyl cholaníc)



Hình 10.2. Acid cholaníc và các dẫn chất

– Các acid mật đều liên kết với glycin hay taurin để tạo thành các muối mật. Nhóm amin của glycin và taurin kết hợp với nhóm carboxyl của acid mật giống như liên kết peptid tạo thành các acid mật liên hợp, các acid mật liên hợp kết hợp với Na^+ , K^+ thành các muối mật (glycocholat natri hay taurocholat natri...)



Hình 10.3. Công thức của muối mật

Muối mật có tác dụng nhũ tương hoá mỡ, giúp cho việc tiêu hoá thức ăn. Phần lớn muối mật (90%) được tái hấp thu cùng với lipid trở về gan, khoảng 10% được đào thải qua phân ra ngoài. Bình thường không có muối mật trong nước tiểu, nhưng trong tắc mật, lượng muối mật trong huyết thanh và nước tiểu sẽ tăng cao. Trong viêm gan vàng da, muối mật tăng ít hơn. Trong vàng da tiêu huyết, không thấy sự tăng muối mật.

2.1.2. Sắc tố mật

Một thành phần quan trọng khác của mật là sắc tố mật. Đây là sản phẩm thoái hoá của hemoglobin. Sắc tố mật chủ yếu là bilirubin và biliverdin. Quá trình tạo sắc tố mật chủ yếu là ở tế bào liên võng (lách) và tế bào kuppfer ở gan.



Sắc tố mật còn được tái tạo từ urobilinogen và stercobilinogen. Những sản phẩm này được tái hấp thu qua màng ruột vào gan qua tĩnh mạch cửa. Ở gan một phần urobilinogen và stercobilinogen tái tạo thành bilirubin, phần còn lại đào thải qua mật và xuất hiện ở phân, phần rất nhỏ xuất hiện trong nước tiểu.

2.1.3. Cholesterol

Dịch túi mật có nhiều cholesterol, đôi khi tới 1%. Cholesterol, được tiết cùng với mật, cũng được tái hấp thu và cũng giúp cho sự hấp thu lipid.

2.2. Chức phận chuyển hoá glucid, lipid, protein

Với khả năng tiếp nhận, chọn lọc, biến đổi, dự trữ, phân phối và thải trừ, gan có vai trò quan trọng trong chuyển hoá các chất.

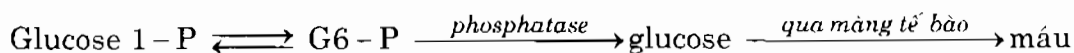
2.2.1. Chức phận chuyển hoá glucid

Gan có khả năng chuyển hoá mạnh mẽ glucid hơn các cơ quan khác. Gan tổng hợp glycogen và phân ly glycogen thành glucose cung cấp cho máu đưa đến các cơ quan khác sử dụng.

Ngoài khả năng tổng hợp glycogen từ glucose, gan còn tổng hợp glycogen từ các ose khác như galactose, fructose, mannose hay nhiều sản phẩm chuyển hoá trung gian khác như lactat, pyruvat, acetyl CoA...nhờ vào hệ enzym chỉ có ở gan. Ở cơ thì chỉ tổng hợp glycogen từ glucose. Đây là điểm khác biệt giữa gan và cơ. Sản phẩm chuyển hoá trung gian ở cơ sẽ được vận chuyển về gan để tân tạo glucose và tổng hợp glycogen.

Sự phân ly glycogen xảy ra theo hai cách:

- Phân ly glycogen với sự tham gia của hai enzym: maltase và amylase. Cách này giống như sự thủy phân tinh bột trong hệ tiêu hoá để cung cấp glucose cho máu.
- Phân ly glycogen với sự tham gia của enzym phosphorylase là enzym cắt đứt liên kết 1-4 glycosid ở phân tử glucose nằm đầu chuỗi tạo thành glucose 1-P.



Nhờ sự chuyển hoá glucid mạnh mẽ nên gan còn tham gia chức năng điều hòa đường huyết cùng với các cơ chế điều hòa khác như thần kinh và hormon (insulin, adrenalin). Khi nồng độ glucose tăng cao hơn mức bình thường (lớn hơn 120mg/dl) thì gan gia tăng tổng hợp glycogen. Khi nồng độ glucose giảm dưới mức bình thường (nhỏ hơn 80mg/dl) thì gan tăng cường phân ly glycogen.

Để đánh giá chức năng chuyển hoá glucid của gan, có hai nghiệm pháp:

+ Nghiệm pháp gây tăng đường huyết: cho bệnh nhân uống 1g glucose/1kg thể trọng lúc đói. Lấy máu vào các thời điểm như trước khi uống, sau khi uống 30 phút 1 lần trong 2-3 giờ. Ở người bình thường 1/2 giờ sau khi uống thì nồng độ glucose tăng đến 150 mg/dl và trở về mức bình thường sau 2 giờ. Ở người suy gan, sau 1/2 giờ nồng độ glucose tăng đến 200mg/dl và trở về mức bình thường sau 3 giờ. Tuy

nhận nghiệm pháp này không đặc hiệu cho gan vì có thể bị ảnh hưởng bởi tuyến thượng thận và tuyến tụy.

+ Nghiệm pháp galactose niệu: cho bệnh nhân uống 40g galactose pha trong 200ml nước. Lấy nước tiểu và xác định thể tích nước tiểu và nồng độ galactose ở thời điểm sau 2 giờ (M1) và sau 4 giờ (M2). Bình thường M1 < 6g/l, M2 < 4g/l và tổng lượng đường sau 4 giờ < 4g. Nguyên tắc là gan có thể chuyển hoá galactose thành glucose và glycogen để dự trữ. Khi suy gan, chuyển hoá này chậm đi làm nồng độ đường trong máu tăng và đường sẽ được đào thải ra ngoài nước tiểu.

2.2.2. Chuyển hoá lipid

Gan có vai trò quan trọng trong chuyển hoá lipid.

Gan là cơ quan duy nhất tiết ra mật để nhũ tương hoá lipid. Sau khi hấp thu, lipid sẽ được biến đổi ở gan và phân phối đi các cơ quan khác.

Sự thoái hoá acid béo ở gan tạo ra sản phẩm cuối cùng là acetyl coenzym A. Một phần sản phẩm này tham gia vào chu trình Krebs để tạo năng lượng cung cấp cho gan. Phần lớn chuyển thành các dạng ceton rồi được đưa tới các mô sử dụng. Và ở mô thì các chất ceton lại được biến đổi thành acetyl CoA và được đốt cháy hoàn toàn thành CO₂ và H₂O đồng thời sinh ra năng lượng.

Gan cũng có khả năng tổng hợp acid béo nhưng khả năng này không mạnh bằng mô mỡ. Gan tổng hợp rất mạnh glycerid, phosphatid và lipoprotein, đặc biệt phosphatid và lipoprotein được tổng hợp ở gan là chủ yếu. Lipoprotein được tổng hợp ở gan có vai trò vận chuyển lipid tới các tổ chức. Khi gan bị tổn thương hoặc thiếu các chất hướng mỡ như cholin, methionin, inositol thì sự tổng hợp phosphatid không đủ để tổng hợp lipoprotein, khi đó triglycerid sẽ không được vận chuyển tới các tổ chức, gan sẽ bị ứ đọng mỡ lâu ngày sẽ dẫn tới xơ gan.

Quá trình tổng hợp cholesterol ở gan mạnh hơn nhiều lần so với thận, thượng thận, ruột non và phổi. Đặc biệt cholesterol ester chỉ được tổng hợp ở gan. Vì vậy xác định tỷ lệ cholesterol ester/cholesterol toàn phần trong huyết tương có thể đánh giá được chức năng gan. Bình thường tỷ lệ này > 65%, trường hợp bất thường tỷ lệ này < 50%.

Lipoprotein được tổng hợp chủ yếu ở gan. LDL và HDL có chức năng vận chuyển cholesterol và triglycerid đến các tổ chức. Trong viêm gan do virus nồng độ HDL trong huyết thanh rất nhỏ.

2.2.3. Chuyển hoá protein

Gan có khả năng tổng hợp peptid và protein rất lớn cho gan và cho huyết tương. Albumin huyết tương chủ yếu được tổng hợp từ gan có tác dụng tạo áp lực

keo cho máu, vận chuyển acid béo, bilirubin và một số kim loại. Gan cũng tổng hợp toàn bộ ferritin, một protein có vai trò dự trữ sắt cho cơ thể (sắt chiếm 20% ferritin). Tổ chức liên kết của gan tổng hợp một phần globulin và khả năng này tăng lên khi bị viêm nhiễm hay kích ứng. Khi viêm gan, xơ gan, tỷ lệ albumin/globulin giảm do gan giảm tổng hợp albumin và tăng tổng hợp globulin; có thể đánh giá tỷ lệ này bằng phương pháp điện di.

Gan còn sản xuất nhiều yếu tố đông máu như fibrinogen, prothrombin, proaccelerin (yếu tố V), proconvertin (yếu tố VII). Nếu gan bị tổn thương, các yếu tố đông máu giảm làm tăng thời gian đông máu.

Gan tổng hợp được nhiều enzym tham gia trong quá trình chuyển hoá các chất. Trong trường hợp gan tổn thương, sự thay đổi tính thấm màng tế bào sẽ làm các enzym đổ vào máu. Xác định hoạt độ enzym trong máu có thể chẩn đoán một số bệnh:

– Transaminase: GPT (ALAT) tăng ở các bệnh gan cấp tính. Trong viêm gan do virus, GPT tăng sớm và thường tăng rất cao (100 lần so với bình thường). GOT (ASAT) cũng tăng trong các trường hợp trên nhưng mức độ không bằng GPT.

– Phosphatase kiềm: tăng trong tắc đường dẫn mật.

– Lactat dehydrogenase: tăng trong hủy hoại nhu mô gan.

– Ornitin carbamyl transferase: tăng trong nhiều bệnh liên quan đến gan.

Gan còn tham gia tổng hợp và chuyển hoá các acid amin, đặc biệt là các quá trình khử và trao đổi nhóm amin.

2.3. Chức phận khử độc của gan

Gan có vai trò hết sức quan trọng trong việc khử các chất độc nội sinh và ngoại sinh của cơ thể. Quá trình khử độc theo hai cơ chế chính: cố định, thải trừ và biến đổi hoá học.

2.3.1. Cố định và thải trừ

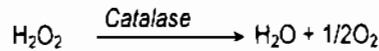
Gan có khả năng giữ lại các kim loại như đồng, chì hay các chất màu (dẫn xuất của phtalein) rồi sau đó đào thải chúng qua mật. Người ta có thể dựa vào khả năng này để thăm dò chức phận gan bằng nghiệm pháp BSP (bromo – sulfo – phtalein) như sau: tiêm tĩnh mạch cánh tay 5g BSP/kg thể trọng, lấy máu ở cánh tay đối diện định lượng BSP ở các thời điểm 15 phút và 45 phút. Bình thường lượng BSP sau 15 phút nhỏ hơn 50% và sau 45 phút nhỏ hơn 10%. Trong suy gan, tắc mật chỉ số này cao hơn.

2.3.2. Cơ chế biến đổi hoá học

Gan khử độc theo nguyên tắc biến đổi chất độc thành các chất ít độc, dễ tan hơn và đào thải chúng ra ngoài. Các phản ứng biến đổi quan trọng của gan để loại bỏ chất độc bao gồm:

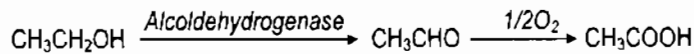
Phản ứng tạo urê từ NH_3 : khả năng này của gan là rất lớn, chỉ khi loại bỏ 70% tổ chức gan mới ảnh hưởng đến sự tổng hợp urê.

Phản ứng phân giải H_2O_2 bằng catalase tạo thành H_2O và oxy nguyên tử



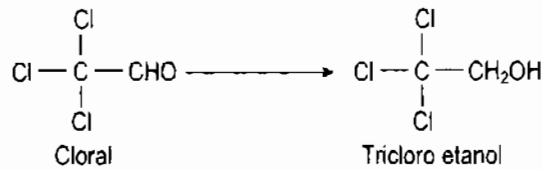
Phản ứng hydroxyl hoá: thường xảy ra với các chất có cấu trúc nhân thơm. Sản phẩm tạo thành là dẫn chất phenol dễ đào thải hơn.

Phản ứng oxy hoá:

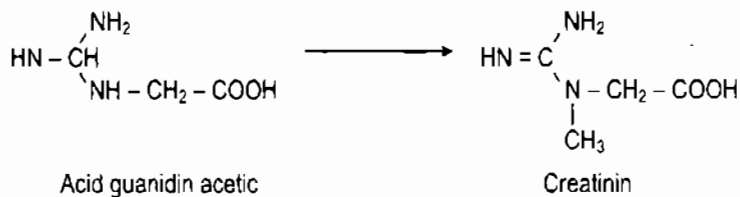


Một số alcol khác cũng được khử độc bằng phản ứng này.

Phản ứng khử oxy: xảy ra với các chất có nhóm aldehyd và ceton.



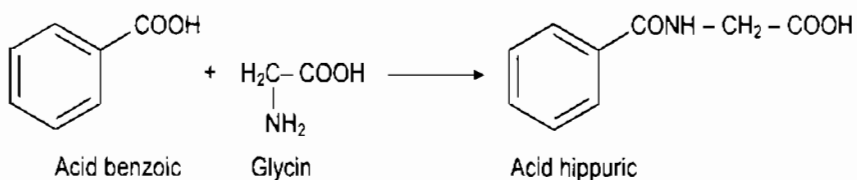
Phản ứng methyl hoá: là phản ứng phổ biến trong cơ thể



Phản ứng liên hợp:

+ Với glycin:

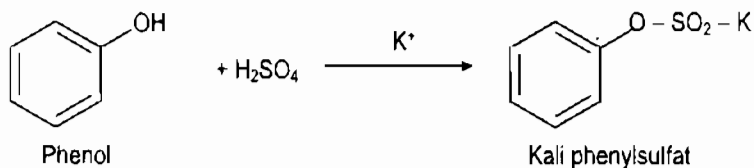
Nhóm amin của glycin kết hợp với nhóm COOH của chất độc:



Đây là phản ứng thường dùng để thăm dò chức năng gan, thường gọi là nghiệm pháp Quick. Nghiệm pháp này được thực hiện như sau: cho bệnh nhân uống 6g natri benzoat pha trong 200 ml nước, sau 4 giờ lấy nước tiểu định lượng acid hippuric. Bình thường lượng acid hippuric > 3g. Trong suy gan lượng acid hippuric < 3g. Tuy nhiên, do thận cũng tạo acid hippuric nên để thăm dò chức năng gan người ta thường dùng nghiệm pháp galactose niệu.

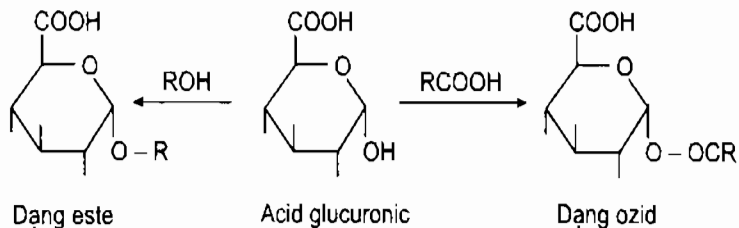
+ Với sulfonic:

Một số sản phẩm thải rửa của đường tiêu hoá như phenol, indol, scatol... được hấp thu một phần vào máu, được khử độc ở gan và đào thải qua nước tiểu dưới dạng este sulfuric

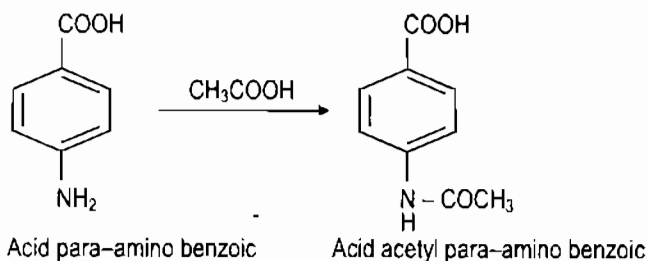


+ Với glucuronic:

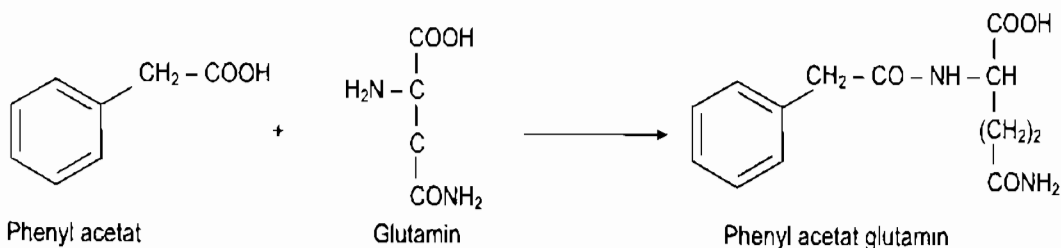
Quá trình liên hợp xảy ra giữa nhóm OH hay nhóm COOH của chất độc với acid glucuronic tạo hợp chất có liên kết ozid hay este.



+ Với acid acetic:



+ Với glutamin:



Qua các cơ chế trên chúng ta thấy rằng nhờ có hệ thống enzym đặc hiệu mà gan có khả năng chuyển hoá phong phú, giúp cơ thể chống lại các chất độc ngoại sinh cũng như nội sinh rất hiệu quả.

3. NHỮNG XÉT NGHIỆM HOÁ SINH HỆ THỐNG GAN MẬT

Người ta thường sử dụng các xét nghiệm hoá sinh để chẩn đoán các bệnh về gan. Các xét nghiệm về hệ thống gan mật rất đa dạng và chúng khác nhau về độ nhạy và tính đặc hiệu. Vì vậy, để xác định chính xác các bệnh lý của hệ thống gan mật cần phối hợp các xét nghiệm với nhau và kết hợp với các dấu hiệu lâm sàng. Các xét nghiệm thường được sử dụng:

Hội chứng suy giảm chức năng gan:

Bảng 10.2. Các xét nghiệm chẩn đoán suy giảm chức năng gan

Các xét nghiệm	Kết quả
Albumin	Giảm
Triglycerid	Tăng
Cholesterol toàn phần	Tăng
Bilirubin liên hợp	Giảm
Esterase	Giảm
Fibrinogen huyết tương	Giảm

Hội chứng phá hủy tế bào:

Bảng 10.3. Các xét nghiệm chẩn đoán có sự phá hủy tế bào

Các xét nghiệm	Kết quả
Transaminase	Cao
OCT (ornitin carbamyl transferase)	Cao
Aldolase	Cao
LDH (lactat dehydrogenase)	Cao

Hội chứng tắc mật:

Bảng 10.4. Các xét nghiệm chẩn đoán chứng tắc mật

Các xét nghiệm	Kết quả
Bilirubin liên hợp	Tăng
Cholesterol toàn phần	Tăng
Phosphatase	Tăng
Gamma GT	Tăng
Sắc tố mật và muối mật	(+)

Với khả năng chuyển hoá mạnh mẽ glucid, lipid, protid cũng như khả năng khử độc, gan thật sự là một cơ quan quan trọng của cơ thể. Sự rối loạn các chức năng gan hay các bệnh lý về gan mật sẽ ảnh hưởng đến nhiều chuyển hoá khác của cơ thể và các bệnh lý này có thể được tiên lượng, chẩn đoán bằng các xét nghiệm hoá sinh rất đa dạng và phong phú.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Bộ môn Hoá sinh. Trường Đại học Y Hà Nội. *Hoá sinh*. NXB Y học Hà Nội, 2001.
2. Bộ môn Hoá sinh. Trường Đại học Y dược TPHCM. *Hoá sinh Y học*. NXB Y học TP HCM. 2003.
3. Bộ Y tế, Vụ Khoa học và Đào tạo. *Hoá sinh học*. NXB Y học Hà Nội, 2005.
4. R.K. Murray, D.K. Granner, V.W. Rodwell. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 27th edition – Lange Medical Books/McGraw – Hill, 2006.
5. F. Percheron, R. Perlès, M.J. Foglietti. *Biochimie structurale et métabolique*. Tome 1, Masson, 1992.
6. P. Valdiguié. *Biochimie clinique*. EM Inter, 1993.
7. C.A. Burtis, E.R. Ashwood, D.e. Bruns. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4th edition – Elsevier saunders, 2006.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn một câu trả lời đúng nhất trong các câu sau

1. Protein của gan có vai trò dự trữ sắt là:
 - a. Albumin
 - b. Ferritin
 - c. Collagen
 - d. Nucleoprotein
1. Hằng ngày lượng mật tiết ra trung bình khoảng:
 - a. 100 ml
 - b. 500 ml
 - c. 800 ml
 - d. 1000 ml
3. Gan có thể tổng hợp glycogen từ:
 - a. Mannose
 - b. Galactose
 - c. Glucose
 - d. Cả 3 đều đúng
4. Chức năng gan được xem là bình thường khi tỷ lệ cholesterol ester/cholesterol toàn phần:

- a. > 45%
 - b. > 55%
 - c. > 65%
 - d. > 75%
5. Acid mật được tạo thành từ cholesterol ở gan, về bản chất là dẫn chất:
- a. Acid lithocholic
 - b. Acid cholanic
 - c. Acid cholic
 - d. b và c đúng
6. Để đánh giá chức năng gan, người ta thường dùng nghiệm pháp:
- a. Nghiệm pháp gây tăng đường huyết
 - b. Nghiệm pháp galactose niệu
 - c. Nghiệm pháp Quick
 - d. Cả 3 đều sai
7. LDL và HDL có chức năng vận chuyển cholesterol và triglycerid đến các tổ chức, trong đó:
- a. Sự tăng nồng độ LDL và HDL trong huyết thanh đều có lợi cho cơ thể
 - b. Sự tăng nồng độ LDL trong huyết thanh có lợi cho cơ thể
 - c. Sự tăng nồng độ HDL trong huyết thanh có lợi cho cơ thể
 - d. Sự giảm nồng độ HDL trong huyết thanh không có lợi cho cơ thể
8. Khả năng khử độc này của gan là rất lớn, chỉ khi loại bỏ 70% tổ chức gan mới ảnh hưởng đến khả năng này:
- a. Phân giải H_2O_2
 - b. Liên hợp với glycin
 - c. Tổng hợp urê từ NH_3
 - d. Liên hợp với glucuronic
9. Trong nghiệm pháp Quick, người ta định lượng chất này trong nước tiểu để đánh giá chức năng gan:
- a. Acid uric
 - b. Acid hippuric
 - c. Acid lactic
 - d. Acid benzoic

10. Các sản phẩm chuyển hoá trung gian tham gia vào sự tổng hợp glycogen của gan:
- Lactat,
 - Pyruvat
 - Acetyl CoA
 - Cả a, b,c đều đúng
11. Phản ứng khử độc xảy ra phổ biến trong cơ thể là phản ứng có sự tham gia của methionin. Đó là phản ứng:
- Khử oxy
 - Hydroxyl hoá
 - Methyl hoá
 - Liên hợp với acid acetic
12. Trong cơ chế điều hòa đường huyết, khi nồng độ glucose tăng lớn hơn 120mg/dl thì gan sẽ:
- Tăng tổng hợp các ose khác từ glucose
 - Giảm tổng hợp glycogen
 - Tăng tổng hợp glycogen
 - a và c đúng
13. Khi gan bị tổn thương hoặc thiếu các chất hướng mỡ như cholin, methionin, inositol, thì sự tổng hợp phosphatid không đủ, khi đó chất này sẽ không được vận chuyển tới các tổ chức, ứ đọng mỡ lâu ngày sẽ dẫn tới xơ gan:
- Cholesterol
 - Triglycerid
 - Lipoprotein
 - Phospholipid

Chọn tập hợp câu trả lời đúng trong các câu sau

14. Khi viêm gan, xơ gan, khả năng tổng hợp protein của gan có sự thay đổi:
- Tăng tổng hợp albumin
 - Tăng tổng hợp globulin
 - Giảm tổng hợp albumin
 - Giảm tổng hợp globulin

15. Trong bệnh viêm gan do virus, nồng độ transaminase trong máu tăng cao trong đó:
- GPT tăng cao
 - GOT tăng cao
 - GOT tăng cao hơn GPT
 - GPT tăng cao hơn GOT
16. Các acid mật thường liên kết với các acid amin này để tạo thành muối mật:
- Glycin
 - Leucin
 - Cystein
 - Taurin
17. Các chức phận hoá sinh của gan:
- Tổng hợp và phân ly các chất cung cấp cho các cơ quan khác
 - Chức năng nội tiết
 - Điều hòa thăng bằng acid – base
 - Khử các chất độc nội và ngoại sinh
18. Muối mật có tác dụng nhũ tương hoá mỡ, giúp cho việc tiêu hoá thức ăn. Trong tác mật:
- Lượng muối mật trong huyết thanh giảm
 - Lượng muối mật trong nước tiểu tăng
 - Không có muối mật trong nước tiểu
 - Lượng muối mật trong huyết thanh tăng
19. Các xét nghiệm chẩn đoán có sự phá hủy tế bào gan:
- Albumin
 - Transaminase
 - OCT
 - LDH
20. Các xét nghiệm chẩn đoán suy giảm chức năng gan:
- Albumin
 - Transaminase
 - Gamma GT
 - Fibrinogen huyết tương

CÂU HỎI NGHIÊN CỨU BÀI HỌC

1. Nêu một số thành phần hoá học chính của gan.
2. Trình bày các chức năng hoá sinh của gan.
3. Trình bày một số xét nghiệm chức năng gan cơ bản.

Chương 11

HOÁ SINH MÁU

MỤC TIÊU

1. Nêu được vai trò và tính chất lý hoá của máu.
2. Trình bày được ý nghĩa từng thành phần của máu ở trạng thái sinh lý và bệnh lý.

1. ĐẠI CƯƠNG

Máu của người chiếm khoảng 1/13 trọng lượng cơ thể (4–5 lít đối với một người nặng 50 – 60 kg). Máu gồm có huyết tương (55–60% thể tích máu) và huyết cầu (40 – 45% thể tích máu) gồm hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu. Là một thành phần tổ chức của cơ thể, máu lưu thông trong hệ tuần hoàn, thực hiện nhiều chức năng sinh lý quan trọng.

Máu đảm nhiệm các chức năng sau:

- Dinh dưỡng: chuyển các chất dinh dưỡng (ose, acid amin, acid béo, vitamin, muối khoáng...) từ hệ tiêu hoá tới các mô.
- Bài tiết: chuyển các chất cặn bã (sản phẩm thoái hoá các chất) từ các mô đến các cơ quan bài tiết (thận, da, phổi, ruột) để thải ra ngoài.
- Hô hấp: vận chuyển oxy từ phổi đến các tổ chức và vận chuyển CO_2 từ tổ chức đến phổi để thải ra ngoài
- Điều hòa:
 - Các hệ đệm trong máu giúp điều hòa pH và thăng bằng acid – base.
 - Máu vận chuyển các chất chuyển hoá trung gian từ các mô và các cơ quan khác nhau đổ vào máu (điều hòa các chất chuyển hoá).
 - Máu vận chuyển các hormon từ các tuyến nội tiết đến các tổ chức (điều hòa các chức phận cơ thể).
 - Điều hòa thăng bằng nước nhờ tác dụng của máu trên sự trao đổi nước giữa dịch lưu thông và dịch mô.
 - Điều hòa thân nhiệt nhờ khả năng điều hòa lưu thông máu thích hợp.

– Bảo vệ:

– Bạch cầu làm nhiệm vụ thực bào.

– Các kháng thể, kháng độc tố chống các chất ngoại lai.

– Hệ thống đông máu và chống đông máu đảm bảo sự lưu thông cũng như hạn chế sự mất máu khi có tổn thương các mạch máu.

Nghiên cứu về máu có ý nghĩa về mặt sinh lý cũng như bệnh lý. Các thay đổi về chỉ số hoá lý, thành phần hoá học của máu thể hiện những rối loạn chức năng của các cơ quan.

2. TÍNH CHẤT LÝ HOÁ CỦA MÁU

2.1. Tỷ trọng

– Bình thường từ 1,05 – 1,06 (trung bình 1,056).

– Huyết cầu có tỷ trọng 1,093.

– Huyết tương có tỷ trọng 1,024.

2.2. Độ nhớt

– Độ nhớt máu > 4 – 6 lần của nước (ở 38°C).

– Phụ thuộc chủ yếu vào số lượng hồng cầu (làm tăng ma sát).

– Thiếu máu: độ nhớt giảm còn 1,7 lần so với nước.

– Đối với một số bệnh làm tăng hồng cầu, bạch cầu: độ nhớt tăng đến 24 lần.

– Độ nhớt huyết tương: 1,6 – 2,1 (có nồng độ cao của protein).

– Độ nhớt của máu toàn phần: phụ thuộc vào huyết cầu (chủ yếu) và protein huyết tương.

2.3. Áp suất thẩm thấu (Po)

– Phụ thuộc vào nồng độ tất cả các phân tử hữu cơ và các ion trong máu nhưng chủ yếu HCO_3^- , Cl^- và Na^+ (chủ yếu là NaCl).

– Urê, glucose ít ảnh hưởng (do không phân ly).

Để đo áp suất thẩm thấu người ta có thể dùng phương pháp trực tiếp hay gián tiếp.

+ Đo trực tiếp:

– Áp suất thẩm thấu thay đổi từ 7,2 – 8,1 atm (37°C). Tuy nhiên phương pháp đo trực tiếp ít sử dụng do khó khăn.

+ Đo gián tiếp qua độ hạ băng điểm của huyết tương hay huyết thanh:

– Áp suất thẩm thấu và độ hạ băng điểm (của huyết tương hay huyết thanh) tỷ lệ thuận với nồng độ các chất phân ly trong dung dịch.

– Độ hạ băng điểm của huyết tương so với nước bình thường là $-0,56 \pm 0,02^{\circ}\text{C}$ (bằng với độ hạ băng điểm của dung dịch NaCl 0,9% = dung dịch đẳng trương)

+ Đo bằng Osmolmetre:

Trong phương pháp này, người ta đo gián tiếp qua độ dẫn điện của huyết tương. Bình thường: Po huyết tương = 292 – 308 mosm/lít.

Ý nghĩa lâm sàng:

Khi tiêm một lượng lớn dung dịch thuốc vào cơ thể, thì dung dịch này phải đẳng trương với máu. Các dung dịch glucose 5%, NaCl 0,9% là các dung dịch đẳng trương. Khi máu bị loãng có thể truyền các dung dịch ưu trương hoặc ngược lại có thể sử dụng các dung dịch nhược trương trong trường hợp máu bị cô đặc.

Khi đưa muối vào cơ thể hoặc các phân tử lớn phân ly thành các phân tử nhỏ thì áp suất thẩm thấu tăng lên. Cơ thể tự điều chỉnh bằng cách đào thải qua thận (các muối thừa), da và phổi (đào thải nước). Đồng thời các mô cũng có thể giữ lại ít hoặc nhiều nước và muối.

2.4. Chỉ số khúc xạ

Chỉ số khúc xạ thay đổi từ 1,3478 – đến 1,3517. Chỉ số này phụ thuộc vào nồng độ muối vô cơ và nồng độ protein (chủ yếu).

Ứng dụng trong xét nghiệm: người ta dùng khúc xạ kế để xác định nồng độ protein trong huyết thanh.

2.5. pH và hệ thống đệm của máu

pH máu người thay đổi trong khoảng 7,3 – 7,42 (trung bình là 7,36). Ở điều kiện thân nhiệt, pH máu ở người thường hằng định cũng như pH của các dịch trong tế bào.

Có sáu hệ thống đệm đảm bảo sự hằng định của pH máu:

- + Acid carbonic/ bicarbonat (hệ bicarbonat).
- + Mononatriphosphat/ dinatriphosphat (hệ phosphat).
- + Protein/ proteinat Na (hệ protein).
- + Hemoglobin/ hemoglobinat (hệ hemoglobin).
- + Oxyhemoglobin/ oxyhemoglobinat (hệ oxyhemoglobin).
- + Các acid hữu cơ (lactat, pyruvat...)/ muối của các acid hữu cơ.

Sự phân bố của các hệ đệm: các hệ đệm được phân bố như sau (bảng 11.1).

Bảng 11.1. Sự phân bố của các hệ đệm trong máu

Ở huyết tương	Ở huyết cầu (hồng cầu)
$H_2CO_3/NaHCO_3$	$H_2CO_3/KHCO_3$
Protein/proteinat Na	HHb/KHb
NaH_2PO_4/Na_2HPO_4	$HHbO_2/KHbO_2$
Acid hữu cơ/muối của acid hữu cơ	KH_2PO_4/K_2HPO_4
	Acid hữu cơ/muối K của acid hữu cơ

Nếu coi toàn bộ khả năng đệm của máu là 100 thì các hệ đệm chiếm tỷ lệ như sau:

- + Hệ bicarbonat 7%
- + Hệ phosphat 1%
- + Hệ protein 10%
- + Hệ hemoglobin 82%

Trong huyết tương: hệ đệm bicarbonat giữ vai trò quan trọng nhất.

Trong hồng cầu: hệ hemoglobin giữ vai trò quan trọng nhất.

2.6. Hematocrit (thể tích hồng cầu) (Hct)

Hematocrit là tỷ lệ phần trăm về thể tích của huyết cầu so với máu toàn phần

Hct bình thường:

+ Nam: 40–50%

+ Nữ: 38–42%

Giảm: thiếu máu

Tăng: mất nước do tiêu chảy, nôn mửa, sốt kéo dài

Hematocrit đo trên các ống ly tâm có chia vạch từ 0 – 100 (ống hematocrit).

2.7. Vận tốc lắng máu

Máu chống đông khi để yên các hồng cầu sẽ lắng theo thời gian. Người ta thường dùng các ống Westergreen để đo chiều cao của cột huyết tương biểu thị tốc độ lắng của hồng cầu. Bình thường sau 1 giờ là 4mm, sau 2 giờ là 12mm và sau 24 giờ là 45mm. Các trạng thái bệnh lý làm ngưng kết hồng cầu, nồng độ cao của các protein như fibrinogen và γ -globulin làm tăng vận tốc lắng máu. Do đó trong các bệnh viêm nhiễm (lao, thấp khớp loại viêm) vận tốc lắng máu tăng có khi lên tới 100mm (24 giờ).

3. THÀNH PHẦN HOÁ HỌC CỦA MÁU

Máu có thành phần hoá học tương đối ổn định. Những thay đổi về thành phần của máu nhanh chóng được khắc phục ở người khỏe mạnh. Khi có rối loạn chức năng (thận, gan, tim, tuyến tụy...) sẽ làm thay đổi thành phần hoá học của máu. Các xét nghiệm hoá sinh về máu có vai trò quan trọng trong chẩn đoán và điều trị.

Máu toàn phần, huyết tương, huyết cầu có thành phần hoá học rất khác nhau, ví dụ:

- Nước, natri trong huyết tương nhiều hơn trong hồng cầu.
- Kali trong hồng cầu nhiều hơn trong huyết tương.
- Protein trong hồng cầu nhiều hơn trong huyết tương.
- Lipid trong huyết tương nhiều hơn trong hồng cầu.
- Calci chỉ có ở huyết tương.
- Một số chất có nồng độ tương đương trong cả hai: urê, glucose.

Tỷ lệ nước và chất khô trong máu (bảng 11.2.):

Bảng 11.2. Tỷ lệ nước và chất khô trong máu

	Nước %	Chất khô %
Máu toàn phần	76 – 85	15 – 24
Huyết tương	90 – 91	9 – 10
Hồng cầu	57 – 68	32 – 43

3.1. Thành phần của huyết cầu

3.1.1. Thành phần của hồng cầu

Số lượng hồng cầu ở người:

+ Nam: $4,5 \times 10^{12}/l$ (Việt Nam: $4,2 \times 10^{12}/l$).

+ Nữ: $4 - 4,5 \times 10^{12}/l$ (Việt Nam: $3,8 \times 10^{12}/l$).

– Người ở vùng núi cao số lượng hồng cầu tăng ($7-8 \times 10^{12}/l$).

– Hồng cầu trưởng thành không có nhân, đời sống ngắn (120–130 ngày).

– Bị phá hủy chủ yếu ở lách và hệ nội mạc võng mô.

Thành phần của hồng cầu gồm:

– Nước 57 – 68%.

– Chất khô (hữu cơ và vô cơ) 32 – 43%: protein, glucid, lipid, các chất điện giải.

– Protein:

+ Chủ yếu là hemoglobin (Hb) (chiếm 95% các chất hữu cơ).

+ Hb chiếm khoảng 34–40% khối lượng của hồng cầu (15g/dl máu).

+ Lượng Hb thay đổi theo lứa tuổi và tình trạng bệnh lý.

Tăng: các chứng tăng hồng cầu.

Giảm: thiếu máu nhược sắc (Hb trong hồng cầu giảm).

– Có nhiều loại hemoglobin (khác nhau ở phân globin) (xem chương 4, Hoá học Hemoglobin, Hoá sinh học Tập 1, Bộ Y tế, NXB Y học, 2007).

Hb bình thường

+ HbA (HbA1 và HbA2) ở người lớn.

+ HbF có nhiều ở trẻ mới sinh.

Hb bất thường

+ HbS, HbC, HbD, HbE, HbG, HbH,... trên các chủng tộc khác nhau. HbS (hồng cầu hình liềm) gây thiếu máu tan huyết, gặp ở những người da đen châu Phi, châu Mỹ, Hy Lạp, Thổ Nhĩ Kỳ, HbC (hồng cầu hình bia) gây bệnh thiếu máu tan huyết nhẹ (người da đen châu Phi, châu Mỹ). HbF (hồng cầu hình bia, hình nhân) = Thalassémie (thiếu máu vùng biển) gây thiếu máu tan huyết, có nhiều hồng cầu non ở máu ngoại vi, rối loạn về xương. Bệnh này có tính di truyền hay gặp quanh vùng Địa Trung Hải đồng thời còn gặp ở Miến Điện, Thái Lan, Ấn Độ, Việt Nam (một số trường hợp).

– Enzym: một phần nhỏ protein của hồng cầu là các enzym. Gồm:

+ Phosphatase

+ Catalase

+ Các enzym của thoái hoá glucid yếm khí

Trong hồng cầu không có enzym của chu trình acid citric (do không có ty thể). Đặc biệt có nhiều glucose – 6 – phosphat dehydrogenase (G6PD).

– Glucid:

+ Thường ở dạng glucoprotein có trên bề mặt hồng cầu.

+ Quyết định nhóm máu, tính kháng nguyên của hồng cầu

– Lipid: gồm chủ yếu là lecithin (3,3 – 3,7g/l), cholesterol (3,4 – 4,2 mmol/l) và các phospholipid khác

– Các chất điện giải:

+ 80% phospho máu ở trong hồng cầu.

+ Kali lớn gấp 20 – 30 lần so với huyết tương (450 – 480mg%).

+ Na (50 – 110mg%), Mg (5mg%), Fe (105mg%), Cu (1,5mg%).

3.1.2. Thành phần của bạch cầu

Số lượng bạch cầu ở người:

Nam: khoảng $7 \times 10^9/l$ máu

Nữ: khoảng $6,8 \times 10^9/l$ máu

Bạch cầu có nhân, ty thể, nồng độ acid nucleic cao và có quá trình phosphoryl oxy hoá (khác với hồng cầu). Chứa nhiều glycogen, protein, các enzym phân hủy đường, catalase, vit B1 và kẽm.

Chức năng: bảo vệ cơ thể bằng cơ chế miễn dịch tế bào và dịch thể.

Acid folic cần thiết cho quá trình trưởng thành của bạch cầu, do đó các thuốc kháng acid folic được sử dụng trị bệnh đa bạch cầu.

Có ba loại bạch cầu:

– Bạch cầu lympho (26%).

– Bạch cầu mono (7%).

– Bạch cầu đa nhân (67%) (gồm eosino, baso và neutro).

3.1.3. Thành phần của tiểu cầu

– Là tế bào đặc biệt không nhân, không acid nucleic.

– Gồm: protein 57%, lipid 19%, rất ít glucid.

– Chức năng cơ bản của tiểu cầu là tham gia vào quá trình đông máu bằng cách thu hút các yếu tố đông máu của huyết tương (fibrinogen, prothrombin, globulin chống chảy máu A và B, fibrin, serotonin).

3.2. Thành phần của huyết tương

Gồm 91% nước và 9% chất khô.

3.2.1. Thành phần khi

100 ml máu động mạch chứa:

– 18–20 ml oxy (0,3ml dạng hòa tan, phần còn lại kết hợp với Hb của hồng cầu).

– 45–50 ml CO_2 (75% ở huyết tương, 25% ở hồng cầu).

3.2.2. Các chất vô cơ

Ở dạng ion hoá hoặc kết hợp với protein

Gồm:

– Các cation: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}

– Các anion: Cl^- , HCO_3^- , SO_4^{2-} , phosphat...

– Các yếu tố vi lượng: I, Cu, Fe, Zn...

Đặc điểm: nồng độ đương lượng của các cation và anion cân bằng nhau trong huyết tương.

Bảng 11.3. Nồng độ đương lượng của các cation và anion trong huyết tương

Cation		Anion	
Na ⁺	142 mmol/l	Cl ⁻	103 mmol/l
K ⁺	5 mmol/l	HCO ₃ ⁻	27 mmol/l
Ca ²⁺	5 mmol/l	HPO ₄ ²⁻	2 mmol/l
Mg ²⁺	3 mmol/l	SO ₄ ²⁻	1 mmol/l
		Anion hữu cơ	22 mmol/l
Cộng 155 mmol/l		Cộng 155 mmol/l	

Một số chất điện giải chính trong huyết thanh:

- Nồng độ tương đối ít thay đổi
- Thay đổi trong các trường hợp bệnh lý

Natri:

- Nồng độ bình thường: 142 ± 5 mmol/l
 - Chủ yếu kết hợp với Cl⁻ dưới dạng NaCl
- Tăng: mất nước, viêm thận, ăn nhiều NaCl.

Giảm: thiếu năng vỏ thượng thận (Addison)

Clô:

- Nồng độ bình thường: 103 ± 5 mmol/l
- Tăng: choáng phản vệ, viêm thận mạn kèm urê huyết cao, thận nhiễm mỡ.
- Giảm: tắc môn vị, nôn nhiều, tiêu chảy, Addison

Kali:

- Nồng độ bình thường: $5 \pm 0,1$ mmol/l
- Tăng: tiêu huyết, Addison, tắc ruột cấp, suy tim
- Giảm: cường vỏ thượng thận, nhiễm độc thuốc ngủ, mất kali do thuốc lợi niệu.

Calci:

- Nồng độ bình thường: $2,5 \pm 0,1$ mmol/l
- 50% không thấm tích được (kết hợp với protein).
- 50% thấm tích được (5% không ion hoá + 45% ion hoá).
- Tăng: cường phó giáp trạng.
- Giảm: thiếu năng phó giáp trạng, còi xương, mềm xương.
- Điều hòa nồng độ calci trong máu nhờ vitamin D, hormon phó giáp trạng.

Phospho:

- Nồng độ bình thường phospho vô cơ trong huyết thanh: $1,12 \pm 0,16$ mmol/l (trẻ em cao hơn một ít).
- Còn có ở dạng hữu cơ (kết hợp với glucid và lipid).
- Tăng: thiếu năng phó giáp trạng, viêm thận,...
- Giảm: cường phó giáp trạng, còi xương,...

Magne:

- Nồng độ bình thường trong huyết thanh: $0,84 \pm 0,01$ mmol/l.
- Một phần nhỏ kết hợp với protein.
- Tăng: hôn mê do đái tháo đường, vàng da tắc mật, suy thận, urê huyết cao...
- Giảm: tiêu chảy nặng, còi xương trẻ em,...

3.2.3. Các chất hữu cơ

3.2.3.1. Protein

- Là thành phần hữu cơ quan trọng nhất.
- Ở dưới dạng tự do hoặc kết hợp (protein tạp).
- Có nhiều loại: albumin, globulin, fibrinogen, nucleoprotein, glucoprotein, lipoprotein,...
- Được tổng hợp chủ yếu ở gan và tổ chức liên võng.
- Trị số bình thường: 60–80g/l.
- Điện di trên giấy protein trong huyết thanh: thu được 5 thành phần là albumin, α_1 , α_2 , β và γ -globulin (di chuyển chậm nhất).
- Điện di trên gel polyacrylamid có thể tách được 18–21 thành phần protein trong huyết thanh.

+ Albumin (M = 79. 000):

Chiếm 56,6% tổng lượng protein của huyết thanh. Albumin giữ vai trò quan trọng trong việc duy trì áp suất thẩm thấu của máu. Tham gia vận chuyển một số chất không tan trong nước như bilirubin tự do, acid béo, một số hormon, vitamin tan trong dầu, các dược phẩm. T_{1/2} ngắn (7 ngày).

* Ý nghĩa của sự thay đổi nồng độ albumin trong huyết thanh:

Tăng: ít có ý nghĩa lâm sàng (máu bị cô đặc, mất nước).

Giảm: thường được chia làm 3 nhóm

- + Nhóm 1: giảm do thiếu nguyên liệu tổng hợp (suy dinh dưỡng, thiếu protein).
- + Nhóm 2: giảm albumin huyết do suy chức năng gan.

+ Nhóm 3: giảm albumin huyết do tăng đào thải albumin qua thận (viêm cầu thận, viêm ống thận, nhiễm độc...).

+ Globulin (M = 160.000 – 180.000):

– Gồm nhiều loại

– Chia làm bốn nhóm lớn: α_1 , α_2 , β và γ – globulin.

– α_1 , α_2 – globulin chiếm khoảng 13% .

– α_1 tham gia cấu tạo glucoprotein, lipoprotein.

– α_2 tham gia vận chuyển đồng (ceruloplasmin).

– β – globulin chiếm khoảng 11,7% trong đó có Siderophilin (protein chứa Fe).

– γ – globulin chiếm khoảng 18,6% cấu tạo nên các kháng thể.

Tăng: các trường hợp nhiễm khuẩn, viêm cấp và mạn.

Điện di protein trong huyết thanh trên giấy thu được 5 thành phần như sau (bảng 11.4):

Bảng 11.4. Tỷ lệ 5 thành phần protein trong huyết thanh (thu được bằng điện di trên giấy)

Albumin%	56,6 ± 7,1
Globulin%	
α_1	5,3 ± 1,7
α_2	7,8 ± 3,0
β	11,7 ± 2,3
γ	18,6 ± 4,7

Tỷ số A/G (Albumin/Globulin): 1,5 – 2.

A/G giảm khi albumin huyết giảm và globulin tăng.

Một số protein đặc biệt của huyết tương

Glucoprotein

– Phần glucid có thể là monosaccarid hay dẫn xuất amin của chúng.

– Xuất hiện ở vùng α_1 và α_2 –globulin (điện di trên giấy).

– Tất cả đều có hoạt tính sinh học.

Tăng: lao, viêm phổi, thấp khớp cấp, viêm cầu thận cấp, nhồi máu cơ tim, bệnh bạch cầu, tiểu đường, u tủy,...

Haptoglobin (M = 85.000)

– Gồm hai chuỗi polypeptid (α và β).

– Là thành phần của α_2 – globulin.

– Gắn với Hb để Hb không lọt qua cầu thận.

– Liên quan đến kháng thể Rhesus.

Giảm: tan máu, viêm gan cấp, thiếu máu ác tính, ở người có đời sống hằng cầu ngắn.

Transferin (Siderophilin) M = 90.000

- Thuộc phân β – globulin, có khả năng kết hợp với sắt (phức màu da cam).
- Nồng độ transferin khoảng 2,9g/l (chứa khoảng 1% lượng sắt của cơ thể).
- Hiện nay biết được khoảng 19 dạng transferin khác nhau trong huyết tương.

Transferin cùng với ferritin (gan) và haptoglobin điều hòa cân bằng sắt cho cơ thể. Một số trường hợp không có transferin trong huyết tương do di truyền hay mắc phải (bệnh về gan).

Ceruloplasmin (Plastocyanin) M = 160.000

- Là một protein vận chuyển đồng (8 nguyên tử Cu/mol), có màu xanh.
- Mỗi phân tử được cấu tạo bởi 4 bán đơn vị và do gan tổng hợp.
- Trong một số bệnh về gan sẽ làm giảm lượng ceruloplasmin gây ứ đọng đồng trong não và các tổ chức gây rối loạn thần kinh và chức năng gan.

Các globulin miễn dịch (Ig)

Được cấu tạo từ 4 chuỗi polypeptid (2 chuỗi nặng giống nhau M = 50.000 – 75.000 và 2 chuỗi nhẹ M = 23.000). Chuỗi nhẹ chỉ có 2 loại: kappa (K) và lambda(λ) trong khi chuỗi nặng có nhiều kiểu. Tên các Ig được gọi theo chuỗi nặng.

Ví dụ: 2 chuỗi nặng của IgG là gama, của IgA là alpha, IgM là mu, IgD là delta, IgE là epsilon.

Các chuỗi nối với nhau bằng liên kết disulfur.

Ig được tổng hợp khi có kháng nguyên lạ xâm nhập cơ thể.

Interferon

Được tìm thấy đầu tiên 1957 (do Isaacs và Lindemann). Là protein có M= 20.000 – 160.000. Interferon được tiết ra khi cơ thể nhiễm virus, có tác dụng ức chế sự nhân lên của virus. Các virus sống hoặc chết, ADN, polysaccarid tổng hợp, liposaccarid của vi khuẩn cũng kích thích tổng hợp interferon.

Interferon được sử dụng để dự phòng và điều trị bệnh virus.

Fibrinogen M= 330.000 – 340.000

Là một glucoprotein gồm 3 chuỗi polypeptid khác nhau liên kết bởi cầu disulfur. Phần glucid được liên kết qua asparagin và N – acetyl glucosamin. Fibrinogen di chuyển điện di trong vùng giữa β và γ – globulin.

Fibrinogen được tổng hợp ở gan, nồng độ trung bình trong máu từ 5,3 – 10,6 mmol/l (4 – 5% trọng lượng protein huyết tương).

- Tăng: có thai, viêm nhiễm, phá hủy các tổ chức, lao ác tính.

- Giảm: các bệnh về gan, nhiễm độc phospho.
- Không có hoặc giảm fibrinogen máu bẩm sinh làm trẻ bị chảy máu và chết sớm.

3.2.3.2. Lipid

Lipid được vận chuyển trong huyết tương dưới dạng các hạt lipoprotein. Nồng độ bình thường trong huyết tương từ 4 – 7g/l, gồm triglycerid, phospholipid, cholesterol, steroid.

Điện di cho hai vùng bằng nhau:

- + α – lipoprotein, M = 200.000 (chứa 60% protein).
- + β – lipoprotein, M = 1.300.000 (chứa 60% lipid và 1 – 2 % glucid).

Dựa theo tỷ trọng, người ta phân loại như sau:

– α – lipoprotein hoặc lipoprotein có tỷ trọng cao (HDL): di chuyển điện di cùng α -globulin, giàu phospholipid và protein.

– β – lipoprotein hoặc lipoprotein có tỷ trọng thấp (LDL): di chuyển điện di cùng β – globulin, giàu cholesterol.

– Pre – β – lipoprotein hoặc lipoprotein có tỷ trọng rất thấp (VLDL): điện di nằm giữa α và β – lipoprotein. Đây là dạng vận chuyển chủ yếu của triglycerid nội sinh.

– Chylomicron: không di chuyển điện di, được tạo thành ở ruột khi hấp thụ triglycerid và cholesterol ngoại sinh sau đó theo bạch mạch vào ống ngực rồi đổ vào máu. Đây là dạng vận chuyển của triglycerid.

– Pre – β – lipoprotein và α – lipoprotein được tạo ra ở gan. β – lipoprotein tạo thành từ pre – β – lipoprotein huyết tương dưới tác dụng của lipoprotein lipase.

Tỷ trọng của các lipoprotein phụ thuộc vào phần protein (apoprotein). Có nhiều loại apoprotein (A,B,C...); có vai trò trong các rối loạn chuyển hoá và bệnh lý lipid.

Có năm kiểu tăng lipid máu:

Kiểu I: tăng chylomicron.

Kiểu II: tăng lipoprotein máu.

Kiểu III: tăng lipoprotein – Rối loạn lipoprotein máu.

Kiểu IV: tăng pre – β – lipoprotein máu.

Kiểu V: tăng pre – β – lipoprotein máu – chylomicron máu.

Ngoài ra còn gặp các trường hợp:

Giảm hoặc không có β – lipoprotein hoặc không có α – lipoprotein máu do di truyền.

Về mặt lâm sàng: lipid máu tăng trong thận nhiễm mỡ, phù niêm, cường vỏ thượng thận.

Cholesterol

- Tồn tại ở hai dạng: tự do và ester hoá.
- Luôn được tổ hợp trong các hạt lipoprotein.

Nồng độ cholesterol toàn phần trong huyết thanh: 4 – 6,5 mmol/l trong đó dạng tự do: 3 – 4,1 mmol/l; dạng ester hoá: 0,9 – 2,4 mmol/l.

$$\text{Tỷ số} = \frac{\text{Cholesterol ester hóa}}{\text{Cholesterol toàn phần}} = 0,6 - 0,75$$

Tỷ số này được dùng để đánh giá chức năng gan (giảm trong suy chức năng gan).

- Cholesterol trong LDL – Cholesterol là cholesterol "xấu" dễ lắng đọng thành mạch, gây mảng xơ vữa.

- Cholesterol trong HDL – Cholesterol là cholesterol "tốt" không gây xơ vữa động mạch, bình thường 1,96 mmol/l, nếu < 0,8 mmol/l dễ bị xơ vữa.

3.2.3.3. Glucid

Chủ yếu là glucose, nồng độ bình thường trong máu: 4,5 – 6,6 mmol/l (trung bình 5,55 mmol/l). Nồng độ glucose huyết được điều hòa bởi hệ thống hormon và gan.

Tăng:

+ Sinh lý: tăng nhẹ sau bữa ăn, xúc động, lạnh.

+ Bệnh lý: tăng trong đái đường tụy, tuyến yên (Cushing), tuyến giáp (Basedow), u vỏ thượng thận.

Giảm: thiếu ăn, đái tháo thận, thiếu năng tuyến yên, thiếu năng thượng thận...

3.2.3.4. Các hợp chất nitơ phi protein

Là các sản phẩm thoái hoá của protein và acid amin.

Urê

Urê là sản phẩm thoái hoá quan trọng nhất của protein., nồng độ trong huyết tương 3,5 – 3,7 mmol/l (chiếm 50% các hợp chất nitơ phi protein). Nồng độ này thay đổi theo chế độ ăn.

Tăng:

- Do tăng phân hủy protid: sốt cao, nhiễm trùng, nhiễm độc, bỏng.

- Do giảm đào thải: bệnh thận, bí tiểu do sỏi, ung thư tuyến tiền liệt, tiêu chảy, nôn...

Acid uric

Acid uric là sản phẩm cuối cùng của sự thoái hoá các base purin. Nồng độ từ 190 – 420 $\mu\text{mol/l}$ máu.

Tăng trong bệnh gout, viêm nút quanh động mạch, nhiễm trùng, viêm thận, bỏng.

Bilirubin

Là sản phẩm thoái hoá của hemoglobin. Chủ yếu ở dạng tự do trong máu (3,4 – 13,7 $\mu\text{mol/l}$), một phần nhỏ ở dạng liên hợp với acid glycuronic (bilirubin liên hợp). Nồng độ bilirubin toàn phần: <17 $\mu\text{mol/l}$). Tăng trong các hội chứng vàng da.

Creatinin và Creatin

Chủ yếu là creatinin có giá trị tương tự urê. Nồng độ creatinin trong máu: 53 – 106 $\mu\text{mol/l}$, creatin: 8,8 – 13,3 $\mu\text{mol/l}$.

Creatinin tăng trong các bệnh về thận và cơ.

Ammoniac

Có rất ít trong máu (< 30 $\mu\text{mol/l}$ máu toàn phần). Tăng trong bệnh gan giai đoạn cuối, tiền hôn mê và hôn mê gan.

Các enzym huyết thanh

Gồm 2 nhóm

– Các enzym huyết thanh có chức năng (được bài tiết vào máu và thực hiện các chức năng trong máu). Gồm: các enzym gây đông máu, pseudo-cholinesterase, lipase... Nồng độ trong huyết thanh của các enzym này tương đối cao so với các tổ chức.

– Các enzym huyết thanh không có chức năng (được bài tiết vào máu nhưng không hoạt động trong máu). Nồng độ các enzym này trong huyết thanh thấp hơn nhiều (hàng triệu lần) so với các tổ chức.

Chia làm hai loại:

Các enzym ngoại tiết:

- Được các tổ chức tiết ra và bài tiết vào máu
- Gồm leucin aminopeptidase, phosphatase kiềm của gan, amylase và lipase của tụy, phosphatase acid của tuyến tiền liệt

Các enzym tế bào hoặc enzym chỉ thị:

- Thường có rất ít hoặc không có trong huyết thanh
- Hoạt độ của chúng tăng trong huyết thanh biểu thị sự tổn thương các tế bào hoặc bào quan của các mô.

– Gồm lactat dehydrogenase(LDH), aldolase, glutamic oxaloacetic transaminase (GOT), glutamic pyruvic transaminase (GPT) (nguồn gốc bào tương), glutamat dehydrogenase, ornitin carbamyl transferase (OCT) (nguồn gốc ty thể), phosphatase acid, β -glucuronidase,... (nguồn gốc lysosom).

Ví dụ:

Nhồi máu cơ tim: LDH, CK GOT trong huyết thanh tăng.

Viêm gan virus: GOT, GPT, LDH, histidinase, urokinase tăng.

Ngoài ra còn xác định các isozym của LDH và CK.

LDH có 5 isoenzym (LDH₁ và LDH₂ tăng cao/ nhồi máu cơ tim; LDH₃ và LDH₄ tăng cao trong viêm gan nhu mô).

Creatinkinase (CK) có 3 isoenzym:BB (não), BM (cơ tim) và MM (cơ xương).

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Bộ môn Hoá sinh. Trường Đại học Y Hà Nội. *Hoá sinh*. NXB Y học Hà Nội, 2001.
2. Bộ môn Hoá sinh Đại học Y – Dược TPHCM. *Hoá sinh y học*. NXB Y học TP HCM. 2003.
3. Bộ Y tế, Vụ Khoa học và Đào tạo. *Hoá sinh học*. NXB Y học Hà Nội, 2005.
4. R.K. Murray, D.K. Granner, V.W. Rodwell. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 27th edition – Lange Medical Books/McGraw – Hill, 2006.
5. F. Percheron, R. Perlès, M.J. Foglietti. *Biochimie structurale et métabolique*. Tome 1, Masson, 1992.
6. P. Valdiguié. *Biochimie clinique*. EM Inter, 1993.
7. C.A. Burtis , E.R. Ashwood. D.e. Bruns. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4th edition – Elsevier saunders, 2006.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn một câu trả lời đúng nhất trong các câu sau

1. Máu có các chức năng sau:
 - a. Dinh dưỡng và bài tiết
 - b. Dinh dưỡng, bài tiết, hô hấp, điều hòa và bảo vệ
 - c. Dinh dưỡng, bài tiết và hô hấp
 - d. Cả 3 câu trên đều sai
2. Độ nhớt của máu:
 - a. Cao gấp 4–6 lần so với nước (ở 38°C)
 - b. Phụ thuộc chủ yếu vào số lượng hồng cầu
 - c. Giảm còn 1,7 lần so với nước trong trường hợp thiếu máu.
 - d. Cả 3 câu trên đều đúng.

3. Hồng cầu:
- Hồng cầu trưởng thành không có nhân, đời sống ngắn (120–130 ngày).
 - Bị phá hủy chủ yếu ở lách và hệ nội mạc võng mô.
 - a, b đều đúng.
 - a, b đều sai
4. Chức năng cơ bản của tiểu cầu là:
- Tham gia vào quá trình đông máu
 - Bảo vệ cơ thể
 - a, b đều đúng.
 - a, b đều sai
5. Albumin trong huyết tương giữ vai trò:
- Duy trì áp suất thẩm thấu của máu
 - Vận chuyển một số chất không tan trong nước.
 - a, b đều đúng.
 - a, b đều sai

Phân biệt đúng, sai trong các câu sau bằng cách tích (✓) vào cột Đ cho câu đúng, vào cột S cho câu sai

STT	Nội dung	Đ	S
6	Nồng độ calci trong máu được điều hòa nhờ vitamin D, hormon phó giáp trạng.		
7	Acid folic cần thiết cho quá trình trưởng thành của bạch cầu, do đó các thuốc kháng acid folic được sử dụng trị bệnh đa bạch cầu.		
8	Bạch cầu là tế bào đặc biệt không nhân, không acid nucleic.		
9	Ceruloplasmin là một protein vận chuyển sắt.		
10	Cholesterol/ LDL Cholesterol là cholesterol "xấu" dễ lắng đọng thành mạch, gây mảng xơ vữa.		
11	Hoạt tính của các enzym tế bào tăng trong huyết thanh biểu thị sự tổn thương các tế bào hoặc bào quan của các mô.		
12	Interferon được sử dụng để dự phòng và điều trị bệnh do nhiễm vi khuẩn.		

13	Pre - β - lipoprotein hoặc lipoprotein có tỷ trọng rất thấp (VLDL) là dạng vận chuyển chủ yếu của triglycerid nội sinh.		
14	Fibrinogen là một glucoprotein gồm 3 chuỗi polypeptid khác nhau liên kết bởi cầu disulfur.		
15	Các chuỗi polypeptid trong phân tử globulin miễn dịch được nối với nhau bằng liên kết cộng hoá trị.		

Điền vào chỗ trống

16. Điện di protein trong huyết thanh trên giấy thu được 5 thành phần như sau:..... và
17. Nồng độ đương lượng của các cation và anion trong huyết tương
18. Chức năng của bạch cầu là.....
19. LDH có..... isoenzym
20. Tỷ trọng của các lipoprotein phụ thuộc vào phần

CÂU HỎI NGHIÊN CỨU BÀI HỌC

1. Trình bày các thành phần chính của huyết cầu.
2. Ý nghĩa của sự cân bằng các nồng độ đương lượng của các cation và anion trong huyết tương.
3. Vai trò của albumin huyết thanh và ý nghĩa của sự thay đổi nồng độ albumin trong huyết thanh.
4. Trình bày các dạng lipid trong huyết tương. Vai trò của cholesterol trong xơ vữa động mạch.
5. Ý nghĩa của sự thay đổi nồng độ các hợp chất nitơ phi protid trong huyết tương.
6. Ý nghĩa của sự thay đổi hoạt độ của các enzym tế bào trong huyết thanh.

ĐÁP ÁN TỰ LƯỢNG GIÁ

Chương 1. Chuyển hoá GLUCID

1.a	3.b	5.a,d	7.a,c	9.b	11.a,c
2.c	4.a,d	6.a,b	8.a,b,d	10.a,b,c,d	12.c

Chương 2. Chuyển hoá LIPID

1.b	3.b	5.d	7.a,c,d	9.a,b,c
2.a	4.c	6.a,b,c,d	8.a,b,c,d	10.a,c

Chương 3. Chuyển hoá PROTEIN và ACID AMIN

1.d	6.b	11.Đ	16.S	21.Đ	26.S
2.b	7.a	12.S	17.Đ	22.Đ	27.S
3.c	8.a	12.S	18.S	23.Đ	28.Đ
4.a	9.a	14.Đ	19.S	24.Đ	29.Đ
5.b	10.b	15.Đ	20.S	25.S	30.S

Chương 4. Chuyển hoá HEMOGLOBIN

1.a,b,c,d	4.
2.b,c,d	1) a,d
3.a,c,d	2) a,b,c,e
	3) b,c,f

Chương 5. Chuyển hoá ACID NUCLEIC

1.a,b,c,d	3.b,c,d	5.b,d	7.c	9.a
2.a,b,d	4.a,b,c,d	6.b	8.d	10.d

Chương 6. Liên quan và điều hòa chuyển hoá

1.Đ	3.S	5.S	7.Đ	9.S
2.Đ	4.S	6.Đ	8.S	10.S

Chương 7. Sự trao đổi nước và các chất điện giải

1.b	3.d	5.c	7.a,c	9.a,b,c,d
2.d	4.a	6.a	8.a,b,c,d	10.c,d

Chương 8. Thăng bằng ACID – BASE

1.a	3.d	5.c
2.b	4.a	6.a,b,c,d

Chương 9. Hoá sinh thận và nước tiểu

1.d	5.d	9.d	13.b	17.a,b,c,d
2.b	6.d	10.c	14.a,b,d	18.a,b
3.c	7.c	11.d	15.a,c,d	19.a,b,c,d
4.b	8.a	12.d	16.a,b,c,d	20.a,b,c

Chương 10. Hoá sinh gan

1.b	5.b	9.b	13.b	17.a,d
2.d	6.b	10.d	14.b,c	18.b,d
3.d	7.c	11.c	15.a,b,d	19.b,c,d
4.c	8.c	12.c	16.a,d	20.a,d

Chương 11. Hoá sinh máu

1.b	6.D	11.D
2.d	7.D	12.S
3.c	8.S	13.D
4.a	9.S	14.D
5.c	10.D	15.S

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

TIẾNG VIỆT

1. Bộ môn Hoá sinh. Trường Đại học Y Hà Nội. *Hoá sinh*. NXB Y học Hà Nội, 2001.
2. Bộ môn Hoá sinh. Đại học Y – Dược TPHCM. *Hoá sinh Y học*. NXB Y học TP HCM 2003.
3. Nguyễn Xuân Thắng. *Hoá sinh dược lý phân tử*. NXB Khoa học kỹ thuật, 2003.
4. Phạm Thị Trân Châu, Trần Thị Áng. *Hoá sinh học*. NXB Giáo dục, 2004.
5. Bộ Y tế, Vụ Khoa học và Đào tạo. *Hoá sinh học*. NXB Y học Hà Nội, 2005.
6. Bộ Y tế, *Sinh học phân tử*. NXB Giáo dục, 2007.

TIẾNG NƯỚC NGOÀI

1. F. Percheron, R. Perlès, M.J. Foglietti. *Biochimie structurale et métabolique*. Tome 1 et 2, Masson, 1992.
2. P. Valdiguié. *Biochimie clinique*. EM Inter, 1993.
3. Victor L. Davison, Donald b. Sittman. *Biochemistry*. 3 th edition, Harwal Publishing, 1994
4. P.N. Campbell. *Biochemistry Illustrated*. 4 th edition, Churchill livingston, 2000.
5. B.D Haames, N.M Hooper & J.D. Houghton. *L'Essentiel en Biochimie*. Berti édition, 2000.
6. Peter N. Campbell; Anthony D. Smith. *Biochemistry Illustrated*. 4th edition, Harwal publishing, 2001.
7. R.K. Murray, D.K. Granner, V.W. Rodwell. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 27th edition–Lange Medical Books/Mcgraw – Hill, 2006.
8. C.A. Burtis , E.R. Ashwood, D.e. Bruns. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4th edition – Elsevier saunders, 2006.

Chịu trách nhiệm xuất bản:

Chủ tịch HĐQT kiêm Tổng Giám đốc NGÔ TRẦN ÁI
Phó Tổng Giám đốc kiêm Tổng biên tập NGUYỄN QUÝ THAO

Biên tập nội dung và sửa bản in:

BS. VŨ THỊ BÌNH – PHẠM THỊ PHƯƠNG

Thiết kế mỹ thuật và trình bày bìa:

ĐINH XUÂN DŨNG

Thiết kế sách và chế bản:

PHẠM ĐÌNH PHONG

HOÁ SINH HỌC

Mã số: 7K792Y9 – DAI

In 1.000 bản (QĐ : 30), khổ 19 x 27 cm. In tại Công ty Cổ phần in Phúc Yên.

Địa chỉ : Đường Trần Phú, thị xã Phúc Yên, Vĩnh Phúc.

Số ĐKKH xuất bản : 161 – 2009/CXB/27 – 208/GD.

In xong và nộp lưu chiểu tháng 5 năm 2009.



TÌM ĐỌC SÁCH THAM KHẢO Y HỌC CỦA NHÀ XUẤT BẢN GIÁO DỤC VIỆT NAM

- | | |
|--|---|
| 1. Sinh học phân tử | GS. TS. Nguyễn Văn Thanh (Chủ biên) |
| 2. Bào chế và sinh dược học – Tập 2 | PGS. TS. Lê Quan Nghiệm – TS. Huỳnh Văn Hoá (Đồng chủ biên) |
| 3. Thực vật dược | TS. Trương Thị Đẹp (Chủ biên) |
| 4. Ký sinh trùng | PGS. TS. Phạm Văn Thân (Chủ biên) |
| 5. Hoá đại cương | PGS. TSKH. Phan An (Chủ biên) |
| 6. Điều dưỡng cơ bản 1 | PGS. TS. Phạm Văn Linh – TS. Lê Văn An (Đồng Chủ biên) |
| 7. Điều dưỡng cơ bản 2 | PGS. TS. Hoàng Ngọc Chương
BSCKII. Trần Đức Thái (Đồng Chủ biên) |
| 8. Kiểm nghiệm thuốc | Trần Tích (Chủ biên) |
| 9. Nhân khoa | PGS. TS. Hoàng Thị Phúc (Chủ biên) |
| 10. Sinh lý học | GS. TS. Phạm Thị Minh Đức (Chủ biên) |
| 11. Phẫu thuật miệng – Tập 1 | TS. BS. Lê Đức Lánh (Chủ biên) |
| 12. Hoá phân tích – Tập 1 | PGS. TS. Võ Thị Bạch Huệ (Chủ biên) |
| 13. Công nghệ bào chế dược phẩm | PGS. TS. Hoàng Minh Châu (Chủ biên) |
| 14. Dược lý học – Tập 1 | GS. TS. Đào Văn Phan (Chủ biên) |
| 15. Vệ sinh phòng bệnh | PGS. TS. Trần Văn Dẫn (Chủ biên) |
| 16. Dinh dưỡng | TS. Phạm Thị Thuý Hoà (Chủ biên) |
| 17. Sức khoẻ sinh sản | TS. Bùi Thị Thu Hà (Chủ biên) |
| 18. Lý thuyết thiết bị hình ảnh y tế – Tập 1 | KS. Trần Văn Sơn (Chủ biên) |
| 19. Lý thuyết thiết bị hình ảnh y tế – Tập 2 | KS. Lê Tiến Khoan (Chủ biên) |

Bạn đọc có thể mua tại các Công ty Sách – Thiết bị trường học ở các địa phương hoặc các Cửa hàng sách của Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam :

Tại Hà Nội : 25 Hàn Thuyên ; 187B Giảng Võ ; 232 Tây Sơn ; 23 Tràng Tiền ;

Tại Đà Nẵng : Số 15 Nguyễn Chí Thanh ; Số 62 Nguyễn Chí Thanh ;

Tại Thành phố Hồ Chí Minh : Cửa hàng 451B – 453, Hai Bà Trưng, Quận 3 ;

240 Trần Bình Trọng – Quận 5.

Tại Thành phố Cần Thơ : Số 5/5, đường 30/4 ;

Website : www.nxbgd.com.vn



Giá: 59.000 đ