Công ty Hóa Chất Xây Dựng Phương Nam

Chương 7
Rối loạn chuyển hóa Protid

I. Nhắc lại sinh lý và hóa sinh

1. Vai trò của protid trong cơ thể

Protid cung cấp 10-15% năng lượng cơ thể. Mọi trường hợp cơ thể phải tăng đốt protid để tạo thêm năng lượng đều lãng phí và bất đắc dĩ, như khi đói ăn hoặc ăn đủ protid nhưng khẩu phần thiếu năng lượng (thiếu glucid và lipid). Một người cân nặng 70kg nhịn đói trong 24 giờ, với mức tiêu hao năng lượng trong ngày là 1800 kcal phải huy động 160 g lipid dự trữ và 75g protein cơ (Cahill,1970). Gọi là lãng phí vì:

(1) lượng protid dự trữ ít,

(2) giá protid đắt trong khi mỗi gam protit chỉ cung cấp 4,1kcal,

(3) quá trình tái tạo protid chậm và phức tạp hơn huy động.

Protid tham gia chủ yếu cấu trúc tế bào. Đặc biệt cơ là một thỏi protein, hồng cầu là một đĩa protein. Do vậy khi thiếu protein thì cơ thể trẻ em chậm phát triển...

Protid mang mã thông tin di truyền và là bản chất của nhiều hoạt chất sinh học quan trọng như enzym, kháng thể, bổ thể, hormon peptid, yếu tố đông máu, protein vận chuyển hoặc điều hòa.

2. Nhu cầu về protid

Ở người trưởng thành, nhu cầu về lượng protid là 0,8 g/kg cân nặng mỗi ngày, về chất phải đủ 9 acid amin cần thiết (histidin, isoleucin, leucin, lysin, methionin, phenylalanin, threonin, tryptophan và valin; riêng trẻ em cần thêm arginin). Nhu cầu về mỗi loại acid amin này thay đổi từ 250mg đến 1100mg/ngày.

Protid động vật có giá trị sinh học cao hơn protid thực vật do chứa nhiều acid amin cần thiết hơn. Protid thực vật thường thiếu lysin, methionin và tryptophan. Nhu cầu về lượng protid càng cao nếu giá trị sinh học của protid càng thấp. Tỷ lệ hợp lý là 50% protid động vật và 50% protid thực vật. Hàm lượng protid thay đổi tùy từng loại thức ăn, trung bình vào khoảng 20g trong 100g thịt hoặc cá. Một quả trứng gà, 60g sữa đặc hoặc 160g sữa tươi chứa khoảng 5g protid.

http://vietnam12h.com

Công ty Hóa Chất Xây Dựng Phương Nam

Thay đổi nhu cầu về lượng protid:

(1) Nhu cầu về protid thay đổi do ảnh hưởng của lượng calo cung cấp. Khi yêu cầu năng lượng được đảm bảo thì protid thức ăn được dùng để tổng hợp protein cơ thể (thay thế lượng protein bị dị hóa). Ngược lại khi khẩu phần thiếu năng lượng thì acid amin hấp thu bị chuyển qua đốt trong vòng Krebs. Như vậy thiếu năng lượng làm cho cơ thể dễ bị thiếu protein hơn, đây là cơ chế giải thích sự phối hợp thường gặp của tình trạng thiếu protein-calo xảy ra tại các nước kém phát triển.

(2) Nhu cầu về protid thay đổi trong một số trạng thái sinh lý và nhiều tình trạng bệnh lý:

Giảm nhu cầu trong suy gan và suy thận: Khi chức năng gan bị suy thì giảm khả năng chuyển hóa protid. Trong suy thận cơ thể tăng tổng hợp acid amin (nhóm acid amin không cần thiết) từ NH3 . Mặt khác NH3 và các sản phẩm chuyển hóa của protid có liên quan đến cơ chế bệnh sinh của hội chứng não gan và hội chứng tăng urê máu.

Tăng nhu cầu trong một số trạng thái sinh lý như cơ thể đang phát triển, phụ nữ đang có thai và cho con bú, hoặc trong nhiều tình trạng bệnh lý như sốt, nhiễm trùng, bỏng, chấn thương, phẫu thuật, ưu năng tuyến giáp, hội chứng thận hư...

3. Chuyển hóa protid

3.1. Chuyển hóa protid thức ăn

Protein thức ăn chịu sự giáng hóa đầu tiên tại dạ dày do tác dụng của pepsin dịch vị, nhưng sự thủy phân hoàn toàn protein phần lớn do tác dụng của trypsin và chymotrypsin của dịch tụy và của các endopeptidase và exopeptidase khác như carboxypeptidase. Cuối cùng thành oligopeptid, dipeptid và acid amin.

Dipeptid được hấp thu nhanh hơn acid amin do cơ chế hấp thu khác nhau. Acid amin được hấp thu nhanh tại tá tràng và hỗng tràng, chậm tại hồi tràng.

Mỗi nhóm acid amin được hấp thu theo một cơ chế vận chuyển khác nhau: (1) nhóm dipeptid, (2) nhóm acid amin trung tính (alanin, tryptophan,); (3) nhóm có hai gốc NH3 (arginin, lysin và ornithin); riêng cystein là acid amin trung tính nhưng được vận chuyển theo cơ chế này; (4) nhóm imino (prolin và hydroxyprolin), (5) nhóm có hai gốc COOH (acid glutamic và acid aspartic). Riêng glycin được vận chuyển theo cả nhóm (2) và nhóm (4).

http://vietnam12h.com

Công ty Hóa Chất Xây Dựng Phương Nam

Cơ chế hấp thu theo nhóm giải thích một số rối loạn di truyền như trong chứng cystin niệu không những chỉ có rối loạn tái hấp thu cystin mà cả arginin, lysin và ornithin.

Các acid nucleic giáng hóa thành các base purin và pyrimidin rồi được hấp thu, nhưng trong cơ thể các base này chủ yếu được tổng hợp mới.

Trẻ bú mẹ có thể hấp thu immunoglobulin theo cơ chế ẩm bào.

Một số người có thể do tăng tính thấm tại lòng ruột làm dễ hấp thu các chuỗi polypeptid dẫn đến tình trạng dị ứng thức ăn. Chỉ khoảng 25% trường hợp rối loạn dung nạp thức ăn là do cơ chế dị ứng.

3.2. Cân bằng nitơ

Cứ 6,25g protid giáng hóa tạo ra 1g nitơ. Nitơ bài tiết chủ yếu dưới dạng urê trong nước tiểu, phần còn lại được đào thải qua phân, mồ hôi và nitơ khác không thuộc urê nước tiểu, trong đó nitơ trong phân khoảng 2g, lượng nitơ khác bằng khoảng 20% lượng nitơ thuộc urê nước tiểu.

Ở người bình thường trọng lượng cơ thể ổn định, quá trình đồng hóa và dị hóa protein như vậy cân bằng nhau, phản ảnh qua cân bằng nitơ:

Nitơ tiêu thụ (g/ngày) = [Nitơ thuộc urê nước tiểu (g)/ngày + 20%] + 2g

Ví dụ nitơ thuộc urê trong nước tiểu 6g/ngày thì lượng nitơ tiêu thụ là:

6 + (6 x 20%) + 2 = 9,2 g/ngày.

Từ đó có thể tính nhu cầu về protid:

9,2 g/ngày x 6,25 = 57,5g/ngày

Nếu protid thức ăn tăng thì lượng acid amin thừa bị khử amin rồi thải dưới dạng urê, duy trì cân bằng nitơ. Khi cơ thể đang phát triển, hoặc hồi phục sau bệnh nặng, nếu cung cấp đủ nhu cầu protid thì cân bằng nitơ dương tính.

Ngược lại, trong nhiều trường hợp bênh lý như sốt, ưu năng tuyến giáp, đói, bất động kéo dài có thể dẫn đến cân bằng nitơ âm tính do thiếu cung cấp hoặc tăng dị hóa.

II. Rối loạn chuyển hóa protid

1. Rối loạn chuyển hóa axid amin

Hiếm gặp, phần này chỉ nêu một vài nét minh họa.

1.1. Tăng acid amin niệu do rối loạn tái hấp thu tại ống thận

Hầu hết các acid amin tham gia cấu trúc của các polypeptid và

http://vietnam12h.com

Công ty Hóa Chất Xây Dựng Phương Nam

protein trong cơ thể. Một lượng nhỏ acid amin ở dạng tự do trong máu, lượng này quan trọng vì tế bào cơ thể trực tiếp sử dụng. Đa số các acid amin được lọc tự do qua cầu thận rồi được tái hấp thu gần hết tại ống uốn gần theo cơ chế vận chuyển tích cực qua các thụ thể đặc hiệu. Sự tái hấp thu acid amin tại ống thận cũng diễn ra theo nhóm như sự hấp thu acid amin tại niêm mạc ruột. Tăng axid amin niệu xảy ra do (1) thụ thể bị bảo hòa, (2) có các chất cạnh tranh với thụ thể, hoặc (3) rối loạn cấu trúc và chức năng của thụ thể. Tăng acid amin niệu thường là di truyền theo kiểu tự thân lặn, có thể không có biểu hiện bệnh lý như trong iminoglycin niệu, acid amin dicarboxylic niệu, hoặc có triệu trứng lâm sàng đôi khi rất nặng như trong histidin niệu (chậm phát triển trí tuệ), lysin niệu (chậm phát triển về trí tuệ và thể chất, có cơn co giật), cystin niệu (sỏi cystin tại thận).

Bảng 7.1: Tăng acid amin niệu do rối loạn tái hấp thu tại ống thận

Kiểu rối loạn	*Tên rối loạn*	*Loại acid amin niệu*
Từng acid amin	Histidin niệu	Histidin
	Lysin niệu	Lysin
Theo nhóm	Cystin niệu	Cystin, lysin, ornithin, arginin
	Bệnh Harnup	Acid amin trung tính
	Iminoglycin niệu	Glycin, prolin, hydroxyprolin
	Acid amin dicarboxylic niệu	Acit glutamic, acid aspartic
Toàn thể	Hội chứng Fanconi	Mọi acid amin

Cystin niệu là loại rối loạn bẩm sinh thường gặp nhất do thiếu sót di truyền về thụ thể tại ống thận, trong đó còn nhận thấy cả lysin, ornithin và arginin niệu vì các acid amin này được tái hấp thu theo cùng một nhóm.

Cystin là loại acid amin ít hòa tan nhất, độ hòa tan tối đa trong nước tiểu vào khoảng 300mg/L. Bệnh nhân đồng hợp tử gen bệnh có thể tiết 600-1800mg cystin /ngày. Tăng cystin niệu có thể dẫn đến kết tủa tinh thể cystin hình lục giác trong nước tiểu, dễ gây hình thành sỏi thận.

Hội chứng Fanconi có thể do di truyền, hoặc mắc phải do bị ngộ độc kim loại nặng như thủy ngân, chì, trong đó acid amin niệu chỉ là một triệu chứng ít quan trọng so với các triệu chứng khác như glucose niệu, phosphat niệu, bicarbonat niệu, acid uric niệu.

1.2. Rối loạn chuyển hóa acid amin do thiếu enzym

Có một vài bệnh lý di truyền gây rối loạn chuyển hoá acid amin do thiếu enzym như thiếu phenylalanin hydroxylase gây tăng phenylalanin máu, thiếu fumarylacetoacetat hydrolase gây tăng tyrosin máu.

http://vietnam12h.com

Công ty Hóa Chất Xây Dựng Phương Nam

Điển hình là chứng tăng phenylalanin máu. Trẻ em bị bệnh chậm phát triển về trí tuê, lúc mới sinh còn bình thường, sau đó trở nên đần độn. Xét nghiệm sàng lọc phenylalanin máu cho trẻ sơ sinh có thể phát hiện sớm chứng này và giúp điều trị hiệu quả bằng chế độ ăn giảm phenylalanin.

2. Rối loạn protid huyết tương

Protid trong huyết tương vào khoảng 70--80g/L với hơn 100 chất khác nhau, trong đó chủ yếu là albumin (40-50g/L) và globulin (20-30g/L). Nguồn gốc chủ yếu của protid huyết tương là gan. Gan tạo 95% albumin, 85% globulin và các loại khác như fibrinogen, yếu tố đông máu, bổ thể. Một phần protid huyết tương có nguồn gốc từ các mô khác như kháng thể, hormon.

Vai trò của protid huyết tương:

(1) Tạo áp lực thẩm thấu keo (pk) trong lòng mạch. Vai trò này chủ yếu do albumin quyết định nhờ có nồng độ cao và tạo áp lực mạnh (mỗi gam albumin tạo một áp lực là 5,54 mmHg trong khi một gam globulin chỉ tạo 1,43 mmHg). Do vậy khi giảm protid huyết tương sẽ gây ra triệu chứng phù toàn thân (phù do giảm pk máu).

(2) Tham gia điều hòa cân bằng acid bazơ (hệ protein/proteinat).

(3) Tham gia bảo bệ cơ thể chống nhiễm trùng (kháng thể, bổ thể).

(4) Vận chuyển nhiều chất trong máu (ceruloplasmin vận chuyển đồng, transferrin vận chuyển sắt).

(5) Tham gia cơ chế đông máu (các yếu tố đông máu).

(6) Chứa nhiều hoạt chất quan trọng khác như enzym, hormon.

Protid huyết tương còn được xem là một dạng protid dự trử. Bình thường có một lượng protid huyết tương được tiết vào lòng ruột, được tiêu hóa như là một protid thức ăn rồi được tái hấp thu trở lại dưới dạng acid amin. Thời gian bán thoái hóa của albumin là 16-20 ngày, của globulin là 8-10 ngày. Một số rối loạn tiêu hóa, đặc biệt là bệnh viêm ruột xuất tiết gây mất nhiều protid huyết tương.

Giảm protid huyết tương là tình trạng bệnh lý thường gặp trên lâm sàng, do nhiều nguyên nhân gây ra, hay gặp là bênh lý gan thận. Tăng protid huyết tương rất hiếm gặp, thường là tăng giả do tình trạng cô đặc máu do mất nước. Do vậy khi biện luận về lượng protid huyết tương cần lưu ý đến tình trạng chuyển hóa nước.

2.1. Giảm protid huyết tương

http://vietnam12h.com

Công ty Hóa Chất Xây Dựng Phương Nam

Giảm protid huyết tương phản ánh tình trạng giảm khối lượng protid của cơ thể, một gam protid huyết tương đại diện cho 30 gam protid của cơ thể.

Nguyên nhân:

(1) Giảm bổ sung protid vào huyết tương, có thể do:

Thiếu protid trong thức ăn: thiếu về lượng như ăn nhiều bột, ít thịt cá, hoặc thiếu về chất như chỉ ăn protid thưc vật có giá trị sinh học thấp.

Giảm ăn như khi bị hôn mê hoặc sau phẩu thuật.

Rối loạn tiêu hóa và hấp thu protid như tiêu chảy, viêm tụy mạn...

Giảm tổng hợp protid do bệnh lý gan như xơ gan.

(2) Mất protid huyết tương ra ngoài cơ thể, có thể gặp trong bệnh viêm ruột xuất tiết (mất qua đường tiêu hóa), hội chứng thận hư (mất qua đường tiết niệu), bỏng (mất qua da).

(3) Tăng sử dụng protid huyết tương do sốt kéo dài, ưu năng tuyến giáp (tăng chuyển hóa cơ sở) hoặc ung thư giai đoạn cuối.

Hậu quả:

(1) Phù toàn thân do giảm áp lực thẩm thấu keo máu. Mức độ phù phụ thuộc chủ yếu lượng albumin máu. Khi albumin dưới 30g/L có biểu hiện phù trên lâm sàng.

(2) Trẻ em chậm lớn, người lớn sút cân, vết thương chậm tái tạo, thiếu máu, suy nhược cơ thể.

2.2. Thay đổi thành phần protid huyết tương

Protid huyết tương được tách bằng điện di cho 5 thành phần chính:

Bảng 7.2: Thành phần protid huyết tương

Tên thành phần Protid huyết tương	Tỉ lệ %	Tỉ lệ % gần đúng
Albumin	56,9 ± 4,2	60
Alpha-1-globulin	5,1 ± 0,9	4
alpha-2-globulin	7,6 ± 1,7	8
Beta-globulin	10,1 ± 1,3	12
Gamma-globulin	20,2 ± 3,3	16

2.2.1. Nguyên nhân

(1) Giảm albumin trong mọi tường hợp có giảm prrotid huyết tương.

(2) Tăng alpha-globulin trong viêm như viêm gan, hoại tử tổ chức như nhồi máu cơ tim, hoặc trong bệnh thận nhiễm mỡ. Tăng alpha-globulin dẫn đến tăng độ quánh của máu, tăng tốc độ lắng máu.

http://vietnam12h.com

Công ty Hóa Chất Xây Dựng Phương Nam

(3) Tăng beta-globulin trong hội chứng ứ mật, thiểu năng tuyến giáp, tăng lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL).

(4) Tăng gamma-globulin trong các trường hợp có tăng tạo kháng thể như nhiễm khuẩn, u tương bào.

2.2.2. Hậu quả

Huyết tương dễ bị kết tủa khi cho phản ứng với muối của kim loại nặng, cơ chế chủ yếu là do giảm trạng thái phân tán ổn định của protid khi thiếu albumin. Nhưng các phản ứng này không đặc hiệu cho bệnh lý nguyên nhân và thường phản ảnh chậm khi bệnh đã rõ.

Bảng 7.3: Phản ứng đánh giá sự thay đổi thành phần protid huyết tương

Tên phản ứng	*Chất phản ứng*	*Kết quả phản ứng*
Takata Ara	HgCl	Kết tủa
Welmann	$CaCl_2$	Lên bông
Mac Lagan	Thymol	Đục
Kunkel	$ZnSO_4$	Kết tủa
Wunderley	$CdSO_4$	Kết tủa

3. Rối loạn sinh tổng hợp protid

Nội dung của rối loạn tổng hợp protid rất rộng, phần này chỉ nêu một vài rối loạn ở gen cấu trúc hoặc gen điều hòa. Trong rối loạn về gen cấu trúc, bản chất của protid được tạo thành bị biến tính do vậy chức năng không bình thường. Trong rối lọan về gen điều hòa, số lượng protid được tạo thành thay đổi nên cũng gây rối loạn chức năng.

3.1. Rối loạn về gen cấu trúc

Gen cấu trúc trong ADN với trình tự nghiêm ngặt các bộ ba nucleotid quyết định thứ tự các acid amin trong chuỗi polypeptid của protein. Mỗi acid amin ứng với một bộ ba nhất định. Chỉ cần thay đổi một acid amin cũng đủ gây biến tính protid. Acid amin thay đổi là do đột biến ở bộ ba nucleotid mã cho acid amin tương ứng. Ví dụ bệnh hemoglobin S (bệnh hồng cầu hình liềm).

Hemoglobin A1 cấu tạo bởi 4 nhóm hem kết hợp với 4 chuỗi polypeptid (2 chuỗi alpha và 2 chuỗi beta). Chuỗi alpha gồm 141 acid amin, chuỗi beta gồm 146 acid amin. Tại vị trí số 6 của chuỗi polypeptid beta là acid glutamic, nếu bị thay thế bởi valin thì hemoglobin A1 trở thành hemoglobin S. Sai sót này là do đột biến tại gen cấu trúc, thymin bị thay bằng adenin làm cho bộ ba nucleotid CTC (mã cho acid glutamic) trở

http://vietnam12h.com

Công ty Hóa Chất Xây Dựng Phương Nam

thành CAC (mã cho valin).

Bảng 7.4: Đột biến điểm tại gen cấu trúc trong bệnh hemoglobin S

	HbA	*HbS*
DNA	CTC	CAC
Chuỗi bêta	Glu	Val

Hồng cầu mang HbS có dạng hình liềm khi bị thiếu oxy, khó di chyển qua các mao mạch nhỏ dễ gây thiếu máu cục bộ và dễ vỡ gây thiếu máu. Dạng đồng hợp tử gây bệnh nặng, thường gặp tại các nước châu Phi.

3.2. Rối loạn về gen điều hòa

Gen điều hoà có thể kích thích hoặc ức chế tổng hợp protid bằng cách tiết một chất kìm hảm. Nếu hoạt động của gen điều hoà bị rối loạn thì có sự thay đổi về mức độ sao chép từ gen cấu trúc dẫn đến tăng hoặc giảm số lượng protid được tổng hợp.

Ví dụ trong bệnh hemoglobin F, số lượng hemoglobin F tăng cao trong máu trên 30%.

Tỉ lệ hemoglobin A1 (2 chuỗi alpha và 2 chuỗi beta) là 97%, hemoglobin A2 (2 chuỗi alpha và 2 chuỗi delta) là 2%, hemoglobin F (2 chuỗi alpha và 2 chuỗi gamma) là 1%. Gen mã cho chuỗi alpha nằm trên nhiễm sắc thể số 16, các gen mã cho các chuỗi beta, gamma và delta cùng nằm trên nhiễm sắc thể số 11.

Bình thường khi còn trong thời kỳ bào thai, gen mã cho chuỗi beta bị ức chế, gen mã cho chuỗi gamma hoạt động mạnh nhất nên hemoglobin F là hemoglobin chính trong hồng cầu thai nhi. Hemoglobin F có ái lực cao đối với oxy giúp cơ thể thai nhi dễ thu nhận oxy từ máu mẹ, thích nghi với tình trạng thiếu oxy trong đời sống ở tử cung. Sau khi sinh, gen gamma bị ức chế, gen bêta được giải ức chế, cơ thể giảm tạo hemoglobin F, tăng tạo hemoglobin A cho đến tháng thứ 6 thì tỉ lệ tương tự như người trưởng thành, phù hợp với môi trường mới. Ở người bị bệnh hemoglobin F, do gen gamma không bị ức chế nên tiếp tục tạo hemoglobin F. Hồng cầu mang hemoglobin F dễ vỡ gây thiếu máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Văn Đình Hoa. 2002. Rối loạn chuyển hóa protid. Trong: Sinh lý bệnh học (Nguyễn Ngọc Lanh chủ biên). Trang: 72-80. NXB Y học, Hà Nội.

http://vietnam12h.com

Công ty Hóa Chất Xây Dựng Phương Nam

2. Blinder_HJ. 2001. Disorders of absorption. Harrison's Priciples of Internal Medecine, pp 1666-1678. McGraw-Hill. USA.

3. Dwyer J. 2001. Nutritional requirements and dietary assessment. Harrison's Priciples of Internal Medecine, pp 451-454. McGraw-Hill. USA.

3. Longo N. 2001. Inherited disorders of amino acid metabolism. Harrison's Priciples of Internal Medecine, pp 2301-2309. McGraw-Hill. USA.

4. Longo N. 2001. Inherited defects of membrane transport. Harrison's Priciples of Internal Medecine, pp 2309-2316. McGraw-Hill. USA.

http://vietnam12h.com