

# Chương 6

## CÁC YẾU TỐ MÔI TRƯỜNG VÀ DINH DƯỠNG TRONG ĐIỀU HÒA ĐỘC CHẤT

TS. Lê Quốc Tuấn  
Khoa Môi trường và Tài nguyên  
Đại học Nông Lâm Tp.HCM

# Giới thiệu

- ✓ Sự đồng hóa độc chất và độc tính của chúng phụ thuộc vào nhiều yếu tố
- ✓ Sự biểu hiện độc chất liên quan đến việc hoạt hóa hoặc khử độc của các hợp chất ban đầu
- ✓ Sự đồng hóa độc chất đặc biệt liên quan đến các quá trình ức chế hoặc kích hoạt enzyme nội bào
- ✓ Các yếu tố ảnh hưởng bao gồm: **Hóa chất, Dưỡng chất, Sinh lý** và một vài yếu tố khác

# Các ảnh hưởng của dinh dưỡng

- ✓ Có nhiều ý kiến trái ngược nhau về vấn đề này
- ✓ Thành phần các dưỡng chất trong khẩu phần ăn
- ✓ Ảnh hưởng của độc chất có trong khẩu phần ăn được thảo luận theo khía cạnh Hóa học

# Protein

- ✓ Hàm lượng protein trong khẩu phần ăn làm giảm hoạt động của monooxygenase
- ✓ Sự giảm hoạt động của monooxygenase làm cho cơ thể giảm khả năng khử và loại thải các độc chất
- ✓ Sự thiếu hụt protein còn làm giảm lượng cytochrome P450 và NADPH-cytochrome P450 reductase

# Carbohydrate

- ✓ Sự gia tăng hoặc thiếu hụt carbohydrate trong khẩu phần ăn đều có ảnh hưởng giống như sự thiếu hụt protein
- ✓ Ở người sự gia tăng tỉ lệ protein/carbohydrate kích thích sự oxy hóa antipyrine và theophylline
- ✓ Việc thay đổi tỉ lệ chất béo/carbohydrate không ảnh hưởng đến quá trình trên

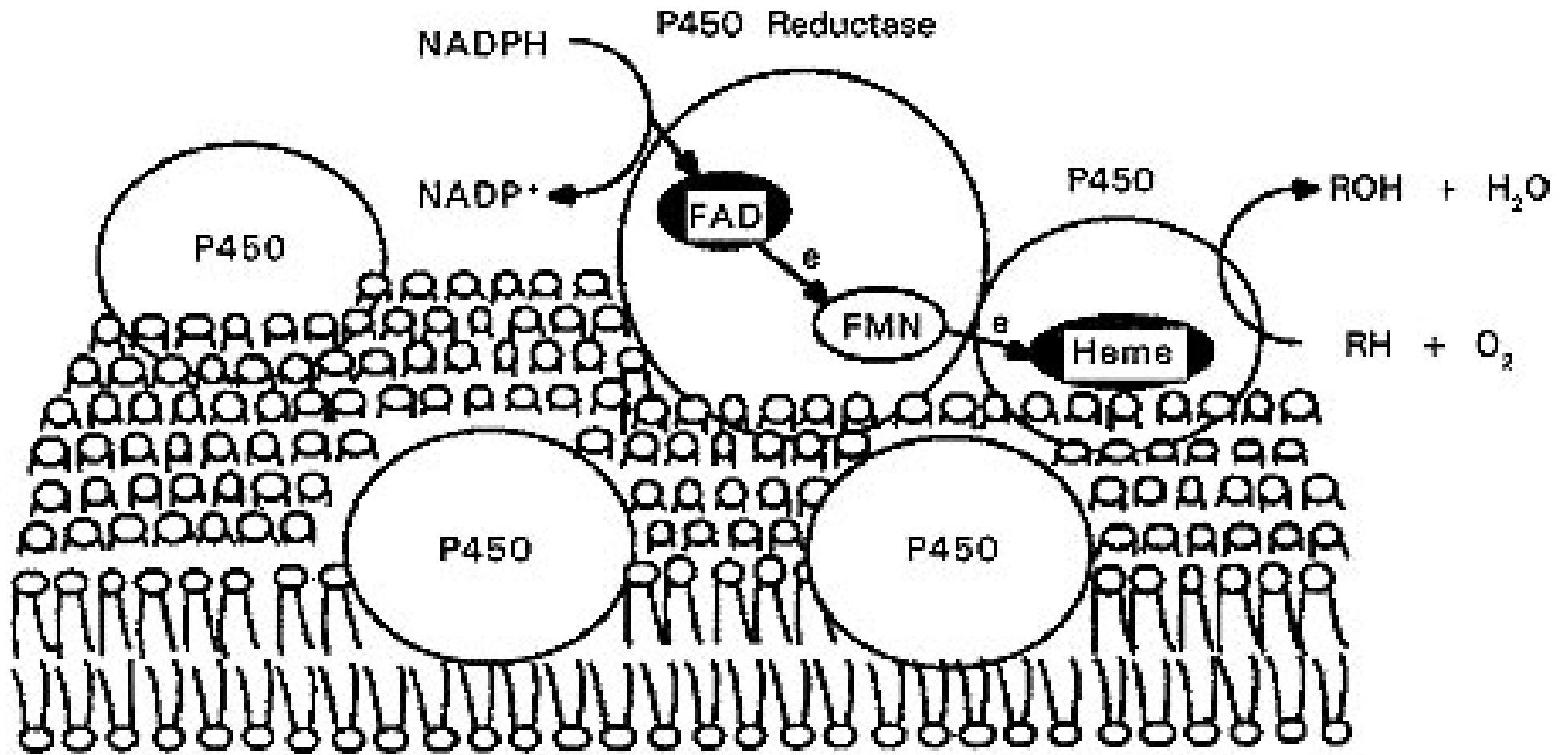
# Lipid

- ✓ Lipid là cần thiết đối với cơ thể vì cung cấp nhiều năng lượng
- ✓ Trong khẩu phần ăn thiếu các lipid không no dẫn đến sự giảm P450 và hoạt động của monooxygenase (ở chuột)
- ✓ Khẩu phần ăn có chứa nhiều lipid thường có nguy cơ gây ung thư vú (ở người)

# Vi chất

- ✓ Là các loại vitamin và vi lượng cần thiết cho cơ thể
- ✓ Thiếu vitamin A và E thì làm giảm hoạt động của monooxygenase
- ✓ Sự thay đổi các vi lượng cũng ảnh hưởng đến hoạt động của monooxygenase
- ✓ Thiếu Ca hoặc Mg thì làm giảm hoạt động monooxygenase, thiếu Fe thì không (ở chuột chưa trưởng thành)
- ✓ Tăng Co, Cd, Mn, và Pb đều làm tăng hàm lượng glutathione và giảm P450

# Vai trò cytochrome P450 trong hoạt động của monooxygenase

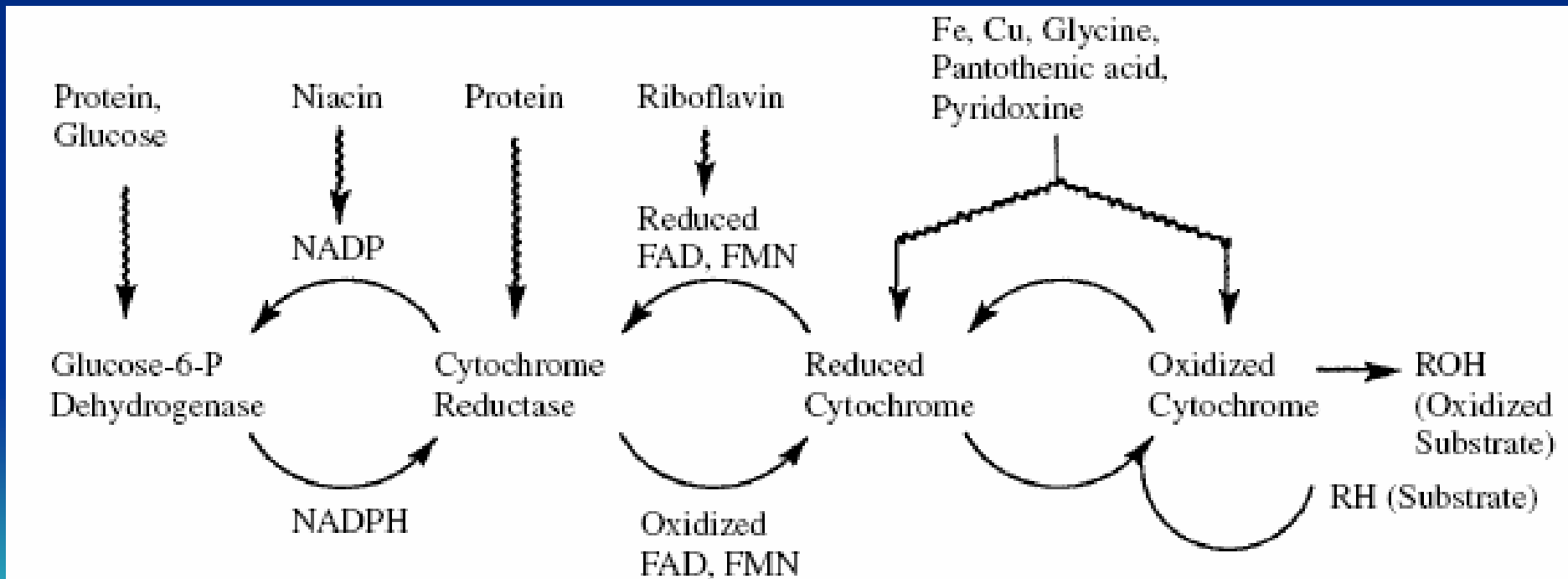




# Nhu cầu dinh dưỡng trong đồng hóa độc chất

Sự đồng hóa độc chất liên quan đến nhiều loại enzyme với nhiều phụ chất (cofactor) khác nhau

➔ **Đòi hỏi phải có nhiều dưỡng chất khác nhau để thực hiện chức năng và duy trì hoạt động của enzyme**



**Nguồn:** W. E. Donaldson Nutritional factors, in *Introduction to Biochemical Toxicology*, 3rd ed., E. Hodgson and R. C. Smart, Wiley, 2001.)

# Các ảnh hưởng sinh lý

- ✓ Sự sinh sản, ở động vật có vú, làm gia tăng hoạt động của các enzyme ở gan, bao gồm cả quá trình đồng hóa độc chất
- ✓ Khả năng của gan thực hiện các phản ứng monooxygenation dường như rất thấp trong quá trình mang thai và tăng lên sau khi sinh nở.
- ✓ Sự chuyển hóa độc chất phụ thuộc vào giới tính và đặc điểm di truyền

# Các ảnh hưởng sinh lý

- ✓ Phát triển
- ✓ Sự khác nhau về giới
- ✓ Hormone
- ✓ Mang thai
- ✓ Bệnh tật
- ✓ Hoạt động sống

# Các ảnh hưởng hóa học

- ✓ Các độc chất thường hoạt động như là cơ chất của một số loại enzyme
- ✓ Độc chất có thể là chất kích hoạt hoặc ức chế enzyme
- ✓ Nhiều độc chất được biết đầu tiên là ức chế sau đó là kích hoạt enzyme. Vd. như monooxygenase

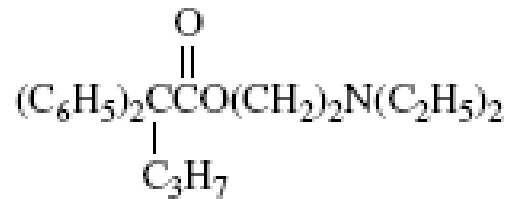
# Các ảnh hưởng hóa học

- ✓ Sự biểu hiện độc tính của độc chất khá phức tạp tùy vào các điều kiện cụ thể
- ✓ Một chất về cơ bản là độc có thể được khử độc ngay bên trong cơ thể
- ✓ Một chất về cơ bản là không độc nhưng có thể được hoạt hóa để trở nên độc

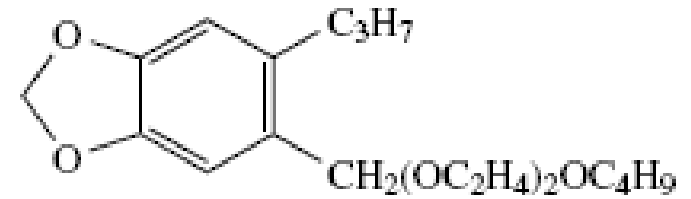
# Ức chế

- ✓ Sự ức chế các enzyme đồng hóa độc chất có thể gây nên sự tăng hoặc giảm độc tính của chất đó
- ✓ Hậu quả ức chế enzyme được chứng minh bằng nhiều cách trong các mức độ khác nhau

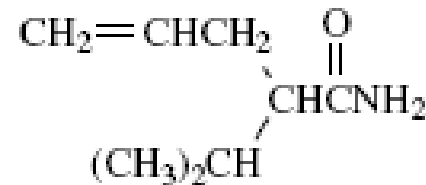
# Một số chất ức chế enzyme đồng hóa độc chất



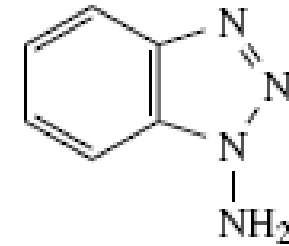
SKF-525A [P450]  
2-(Diethylamino)ethyl-  
2,2-diphenylpentanoate



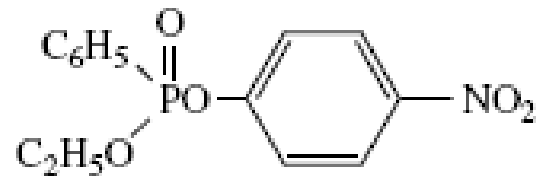
Piperonyl Butoxide [P450]  
3,4-Methylenedioxy-6-propylbenzyl  
n-butyl diethyleneglycol ether



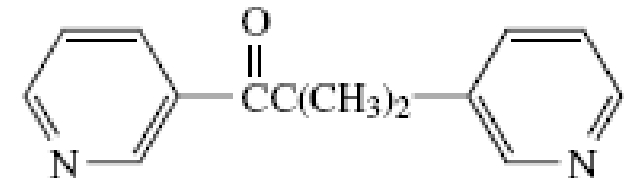
Allylisopropylacetamide  
[P450]



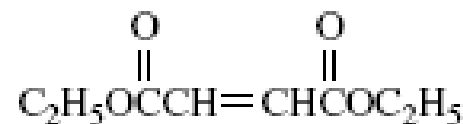
1-Aminobenzotriazole (1-ABT)  
[P450]



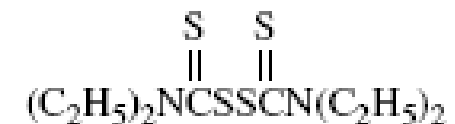
EPN [esterases]  
O-Ethyl-O-*p*-nitrophenyl  
phenylphosphonothioate



Metyrapone  
[P450]



Diethyl maleate  
[glutathione S-transferase]



Disulfiram (Antabuse)  
[aldehyde dehydrogenase]

# Kích hoạt

- ✓ Có nhiều loại độc chất kích hoạt 1 enzyme.
- ✓ Các hợp chất này bao gồm thuốc, chất diệt côn trùng, các hợp chất có vòng và các chất khác
- ✓ Độc chất có tính kích hoạt enzyme thường là chất hữu cơ và có ái lực với lipid
- ✓ Ảnh hưởng kích hoạt thường không cố định. Một độc chất cũng có thể kích hoạt nhiều loại enzyme
- ✓ Kết quả của việc kích hoạt là các phản hồi gia tăng ở bào quan như mạng lưới nội chất, peroxisomes (nơi đồng hóa acid béo), ti thể



# Hệ quả của việc kích hoạt

- ✓ Có tác dụng trong việc chữa bệnh khi dùng các loại thuốc.
- ✓ Kích hoạt hoạt động của monooxygenase có thể bảo vệ động vật nguy cơ ung thư do sự gia tăng quá trình khử độc

# Tác dụng kép: Ức chế và Kích hoạt

- ✓ Nhiều chất ức chế hoạt động của monooxygenase ở động vật có vú cũng có thể hoạt động như chất kích hoạt
- ✓ Sự ức chế hoạt động monooxygenase của hạt nguyên sinh thường khá nhanh và liên quan đến sự tương tác trực tiếp với cytochrome, trái lại sự kích hoạt là một quá trình diễn ra chậm hơn.
- ✓ Ngay sau khi tiêm một hợp chất thích hợp vào trong cơ thể thì pha giảm hoạt tính xảy ra do bị ức chế, sau đó sẽ tăng lên do pha kích hoạt

# Các ảnh môi trường

- ✓ Nhiệt độ
- ✓ Phóng xạ ion
- ✓ Ánh sáng
- ✓ Độ ẩm
- ✓ Độ cao
- ✓ Các yếu tố khác (tiếng ồn, sốc nhiệt...)



# Tài liệu tham khảo

## Chapter 9

Chemical and Physiological Influences on  
Xenobiotic Metabolism (A Textbook of  
Modern Toxicology)

