

# Chương 7

## SỰ ĐỒNG HÓA ĐỘC CHẤT

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

# Giới thiệu

- ✓ Tính bền vững của độc chất trong cơ thể sinh vật được xác định qua việc chúng có bị đồng hóa và loại thải hay không
- ✓ Nhiều loại enzyme liên quan đến quá trình đồng hóa độc chất. Chúng bao gồm:
  - Cytochrome P450 monooxygenases (CYPs),
  - Flavin-containing monooxygenases (FMOs),
  - Alcohol and aldehyde dehydrogenases, amine oxidases, cyclooxygenases, reductases, hydrolases,
  - Nhiều loại enzyme liên kết như glucuronidases, sulfotransferases, methyltransferases, glutathione transferases, and acetyl transferases

# Giới thiệu

- ✓ Quá trình đồng hóa độc chất diễn ra chủ yếu trong gan (động vật)
- ✓ Phần lớn độc chất đi vào trong cơ thể đều có tính hòa tan trong lipid và được vận chuyển bởi lipoprotein trong máu
- ✓ Khi đã vào đến trong gan hoặc các cơ quan khác thì độc chất được đồng hóa bằng 2 pha:
  - Pha I: biến đổi độc chất thành chất phân cực
  - Pha II: chuyển hóa độc chất thành các hợp chất có phân tử lượng nhỏ hơn và dễ tan trong nước

# Phản ứng pha I

- ✓ Bao gồm các quá trình:
  - microsomal monooxygenation,
  - cytosolic và mitochondrial oxidations,
  - co-oxidations
  - reductions,
  - hydrolyses,
  - và epoxide hydration.
- ✓ Tất cả các phản ứng ở pha một đều tạo ra sản phẩm liên kết với pha II

# Bảng tóm tắt các phản ứng oxi hóa và khử độc chất

## Các enzyme và phản ứng

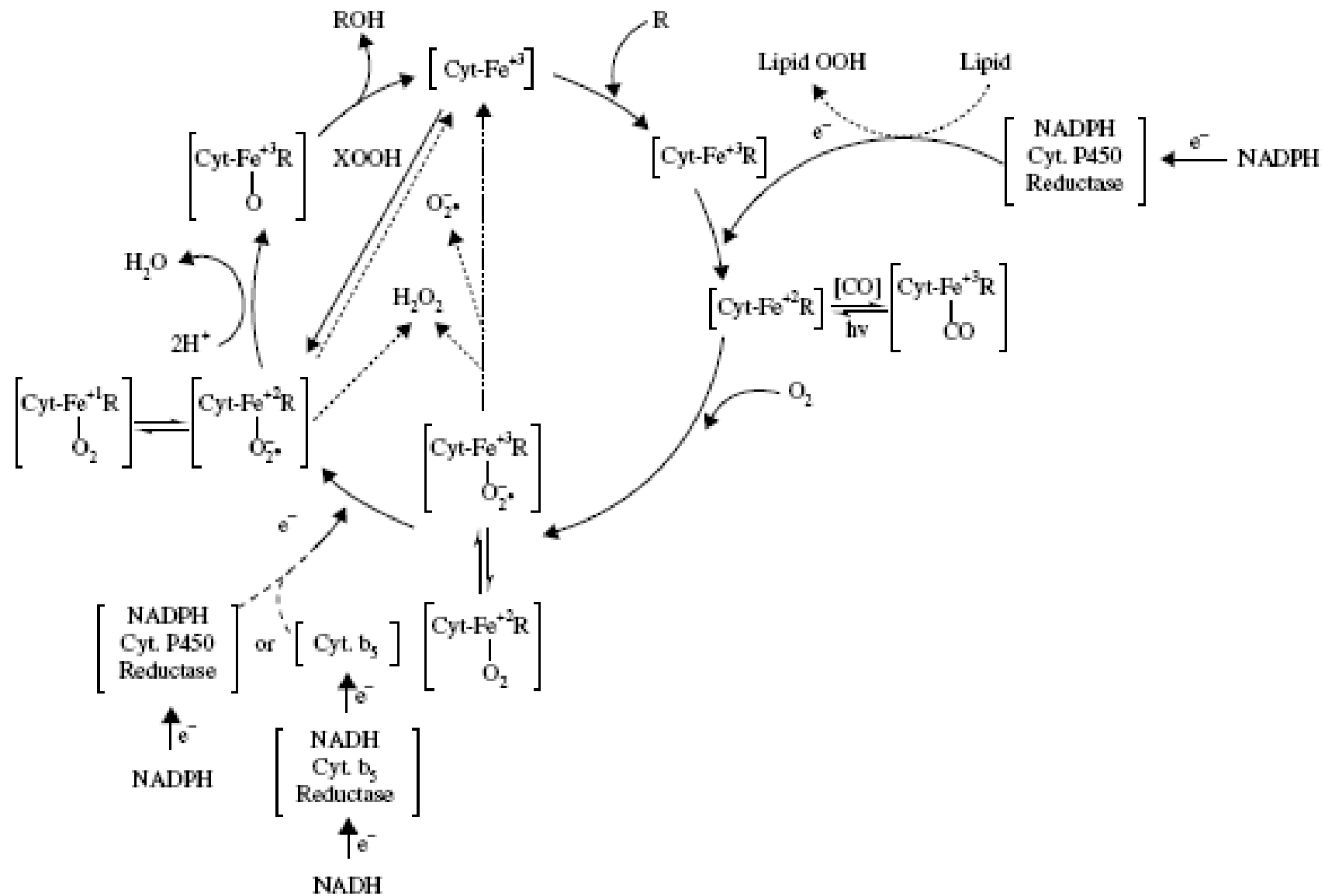
## Các độc chất

Cytochrome P450	
Epoxidation/hydroxylation	Aldrin, benzo(a)pyrene, aflatoxin, bromobenzene
<i>N</i> -, <i>O</i> -, <i>S</i> -Dealkylation	Ethylmorphine, atrazine, <i>p</i> -nitroanisole, methylmercaptan
<i>N</i> -, <i>S</i> -, <i>P</i> -Oxidation	Thiobenzamide, chlorpromazine, 2-acetylaminofluorene
Desulfuration	Parathion, carbon disulfide
Dehalogenation	Carbon tetrachloride, chloroform
Nitro reduction	Nitrobenzene
Azo reduction	<i>O</i> -Aminoazotoluene
Flavin-containing monooxygenase	
<i>N</i> -, <i>S</i> -, <i>P</i> -Oxidation	Nicotine, imiprimine, thiourea, methimazole
Desulfuration	Fonofos
Prostaglandin synthetase cooxidation	
Dehydrogenation	Acetaminophen, benzidine, epinephrine
<i>N</i> -Dealkylation	Benzphetamine, dimethylaniline
Epoxidation/hydroxylation	Benzo(a)pyrene, 2-aminofluorene, phenylbutazone
Oxidation	FANFT, ANFT, bilirubin
Molybdenum hydroxylases	
Oxidation	Purines, pteridine, methotrexate, 6-deoxycyclovir
Reductions	Aromatic nitrocompounds, azo dyes, nitrosoamines
Alcohol dehydrogenase	
Oxidation	Methanol, ethanol, glycols, glycol ethers
Reduction	Aldehydes and ketones
Aldehyde dehydrogenase	
Oxidation	Aldehydes resulting from alcohol and glycol oxidations
Esterases and amidases	
Hydrolysis	Parathion, paraoxon, dimethoate
Epoxide hydrolase	
Hydrolysis	Benzo(a)pyrene epoxide, styrene oxide

# Monooxygenation



Là quá trình gắn một nguyên tử oxy vào trong phân tử độc chất làm cho độc chất trở nên phân cực



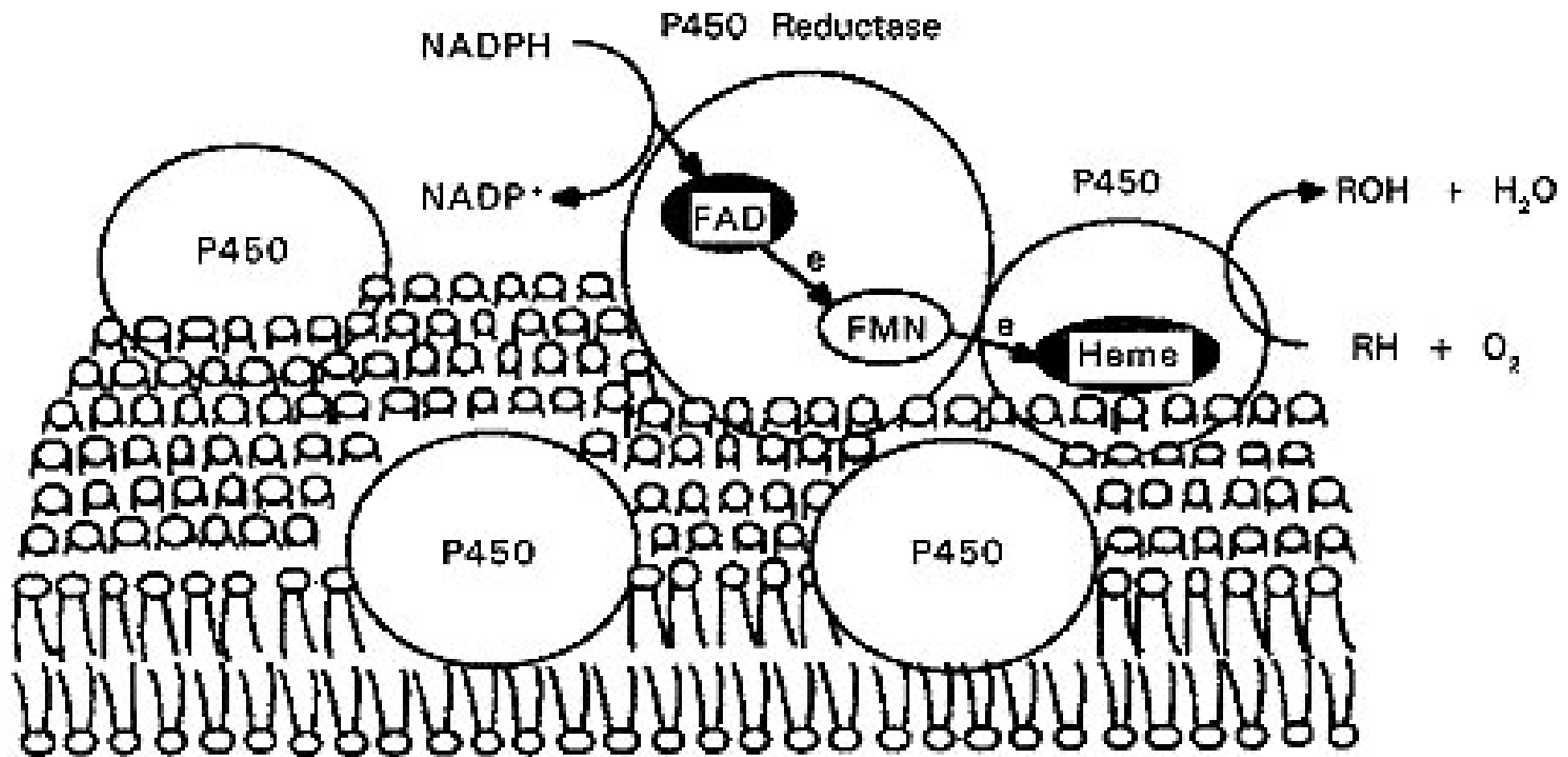
**Mô hình tổng quát biểu diễn các quá trình P450 monooxygenation**

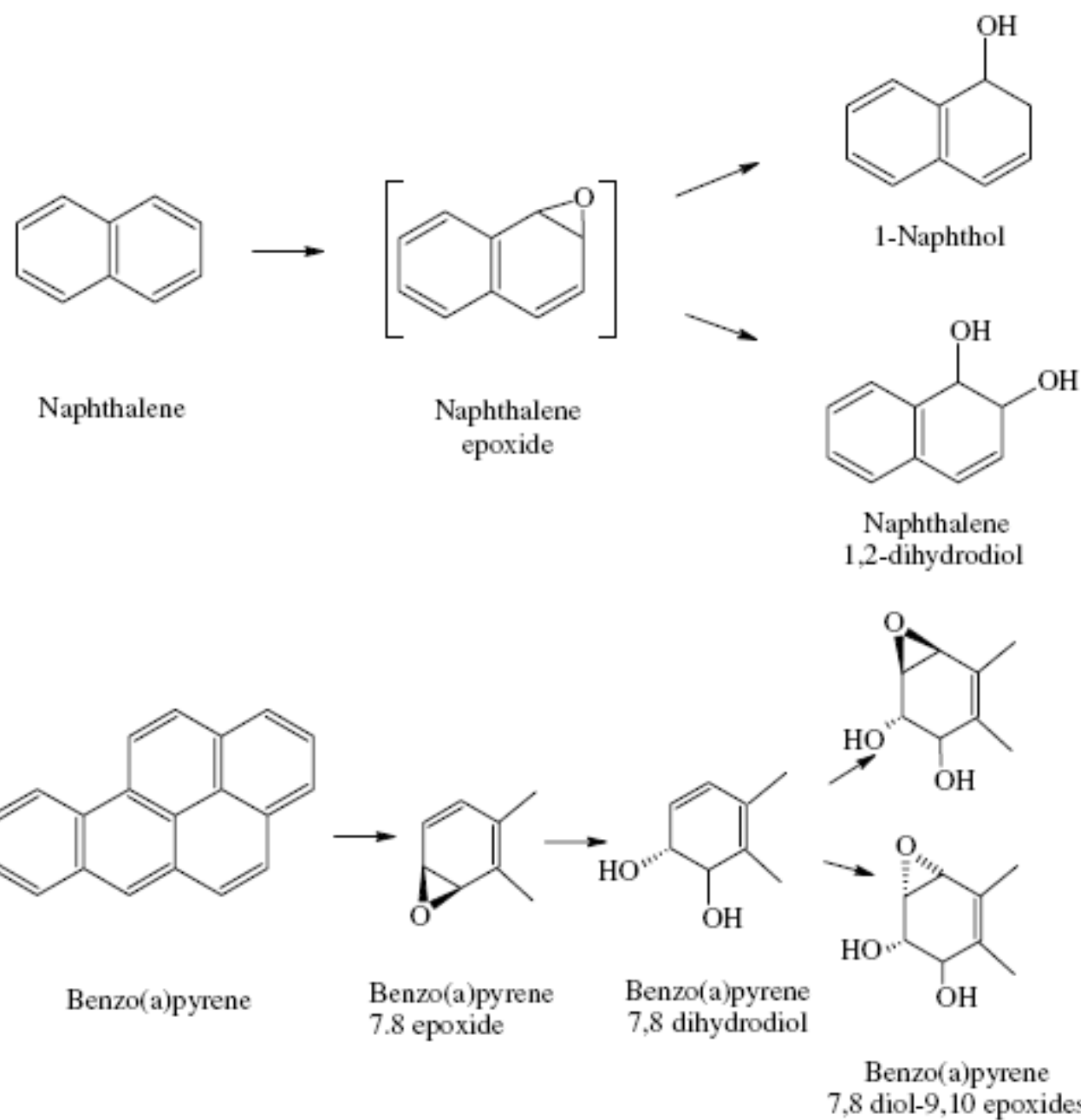
# Sự phân bố Cytochrome P450 monooxygenase

- ✓ Gan
- ✓ Nhau thai
- ✓ Tinh hoàn
- ✓ Thận và Tuyến thượng thận
- ✓ Da
- ✓ Máu và Bạch cầu



# Vai trò cytochrome P450 trong hoạt động của monooxygenase

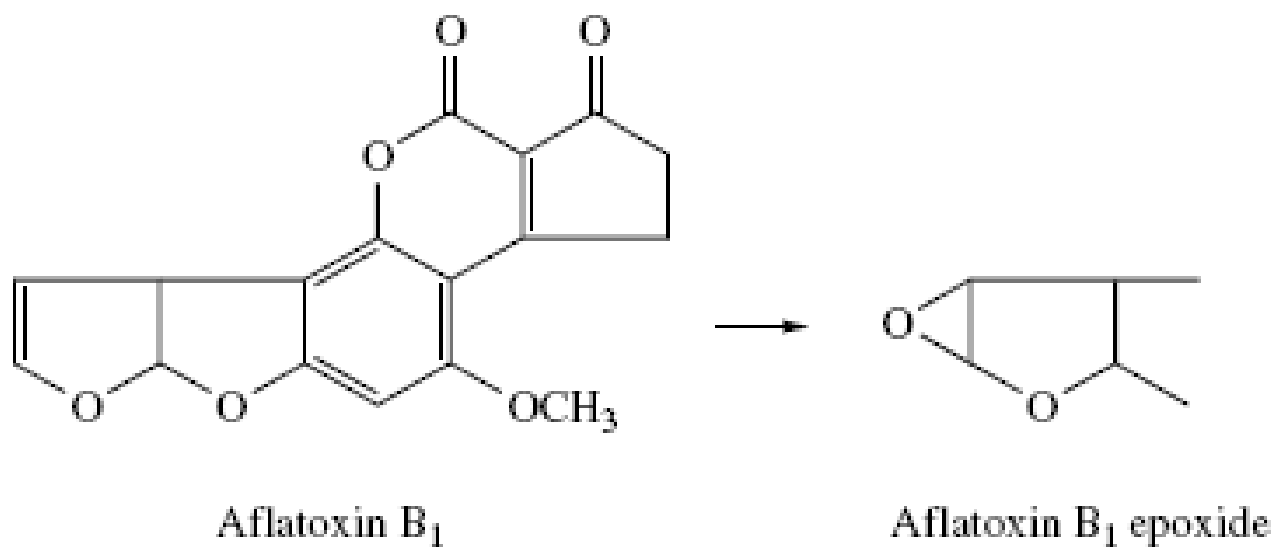
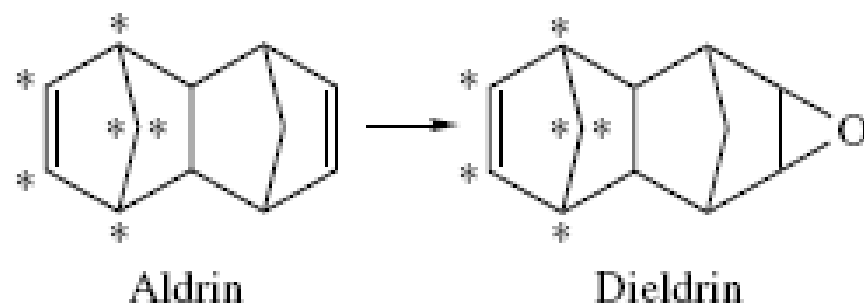




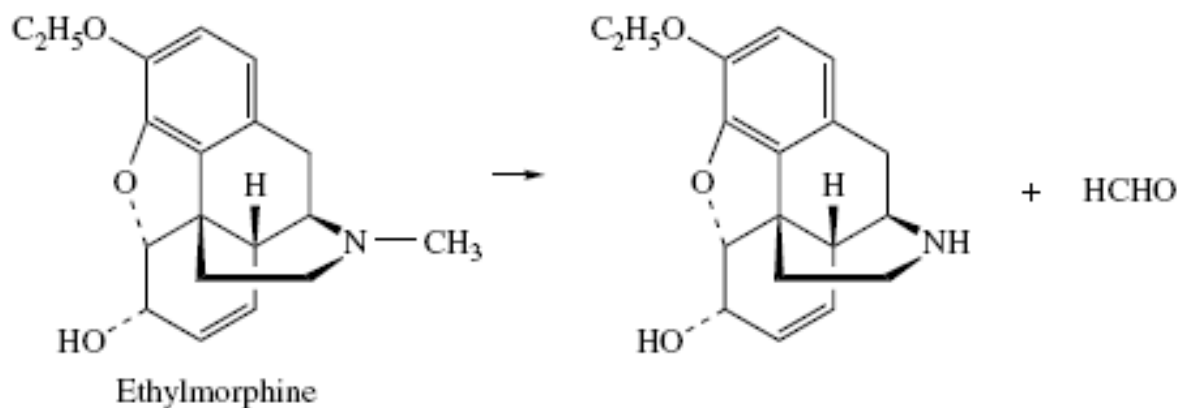
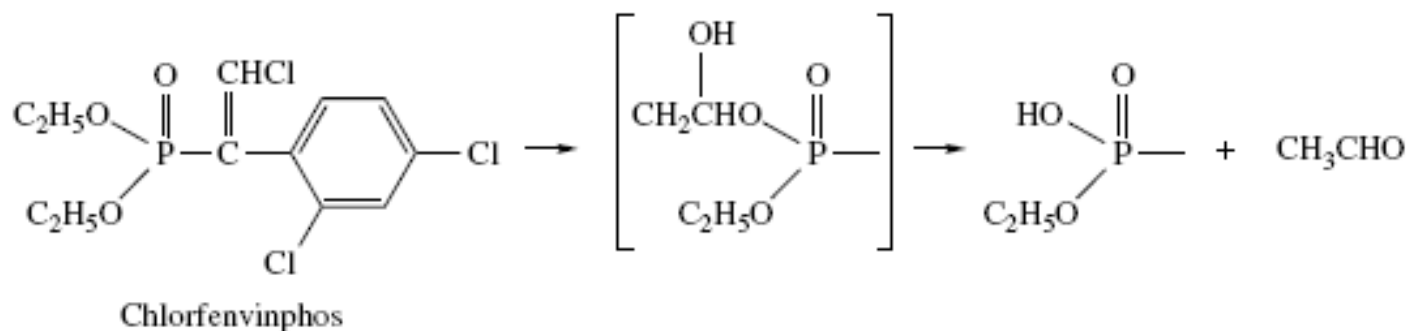
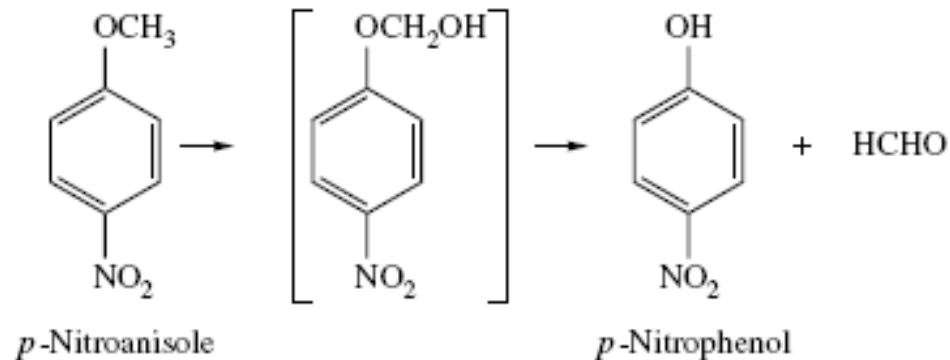
Một số phản ứng chuyển hóa hợp chất carbon mạch vòng được thực hiện bởi P450

# Các phản ứng của cytochrom P450

- ✓ *Epoxidation và Aromatic Hydroxylation.*
- ✓ *Aliphatic Hydroxylation.*
- ✓ *Aliphatic Epoxidation.*
- ✓ *Dealkylation: O-, N-, và S-Dealkylation.*




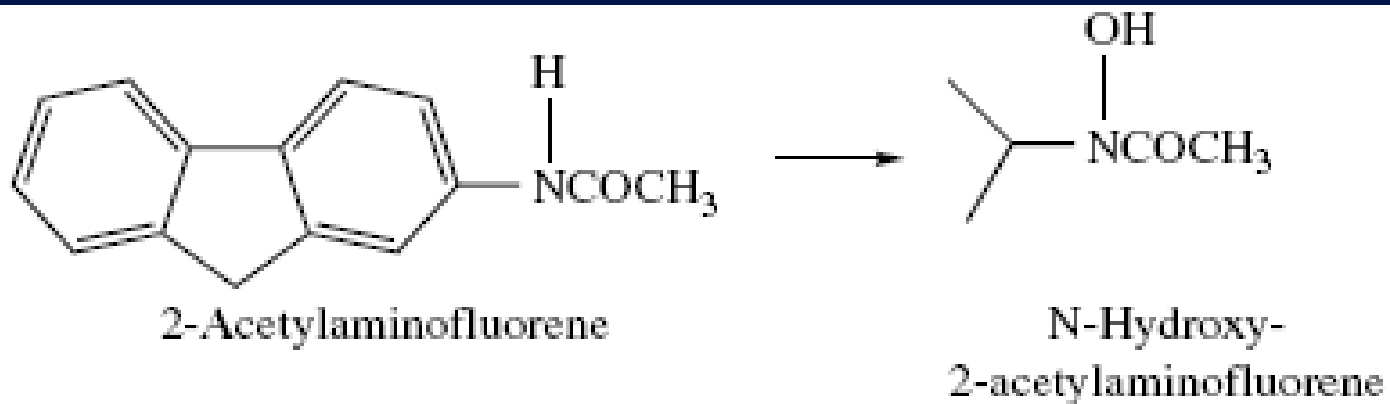
Ví dụ về aliphatic epoxidation, \*nguyên tử clo



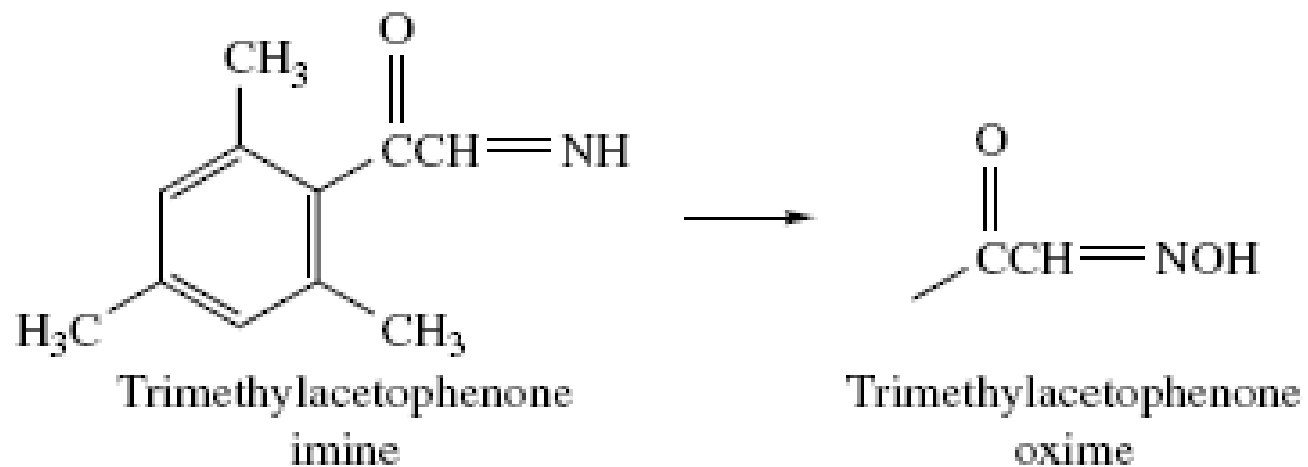
Ví dụ về dealkylation

# Các phản ứng của cytochrom P450

- ✓ *N-Oxidation*
  - ✓ *Oxidative Deamination*
  - ✓ *S-Oxidation*
  - ✓ *P-Oxidation*
  - ✓ *Desulfuration*
- 



(a) Hydroxylamine formation



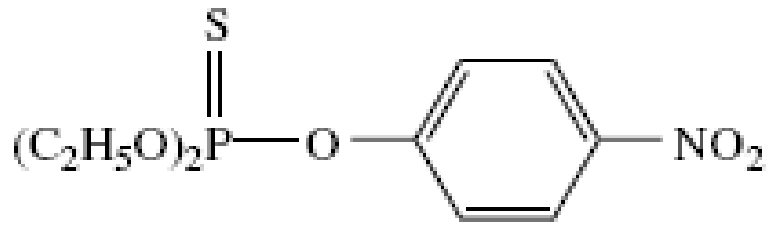
(b) Oxime formation

Ví dụ về *N-oxidation*

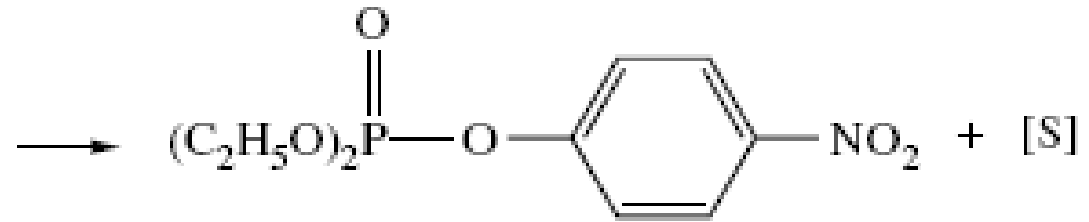
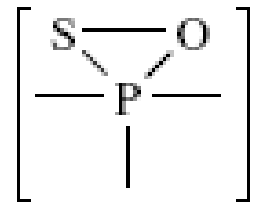


Ví dụ về *Oxidative Deamination*

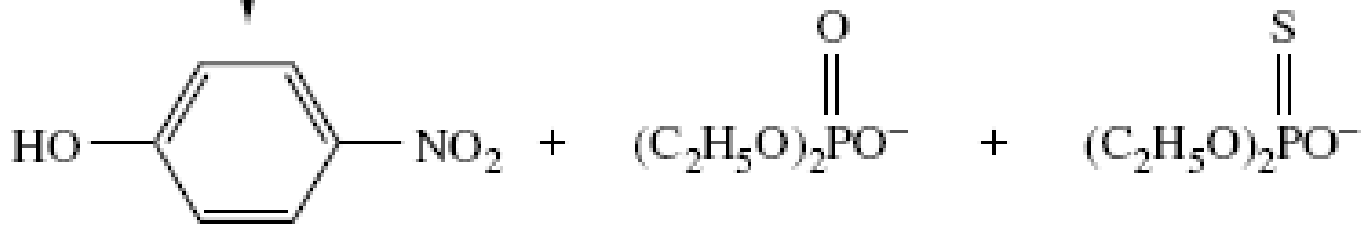




Parathion



Paraoxon



*p*-Nitrophenol

Diethyl phosphate

Diethyl phosphorothioate

# Desulfuration

# Các phản oxy hóa khác được thực hiện trong ti thể và trong dịch lỏng của tế bào chất

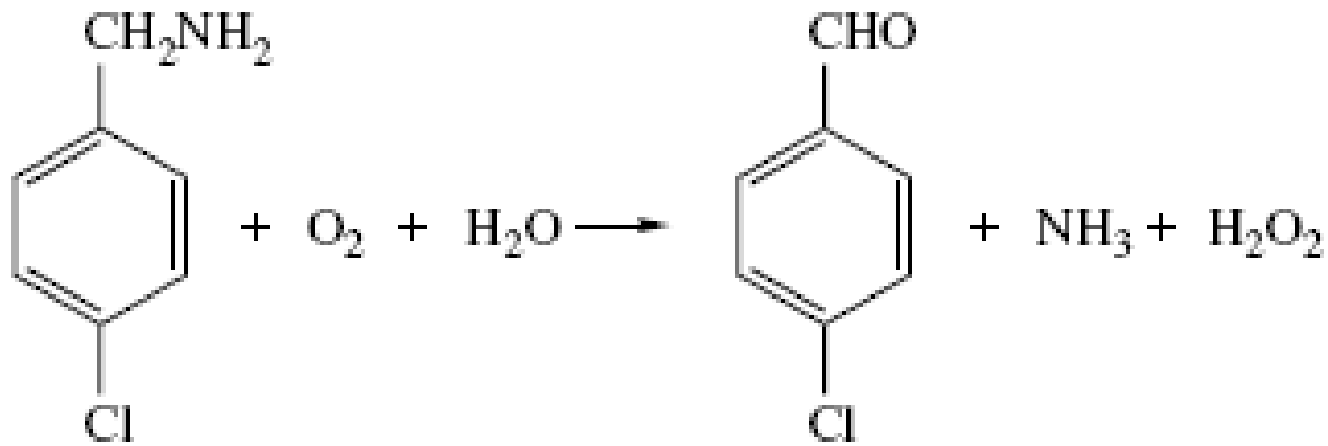
## ✓ *Alcohol Dehydrogenase*



## ✓ *Aldehyde Dehydrogenase.*



# Amine Oxidases



*p*-Chlorobenzylamine

*p*-Chlorobenzaldehyde

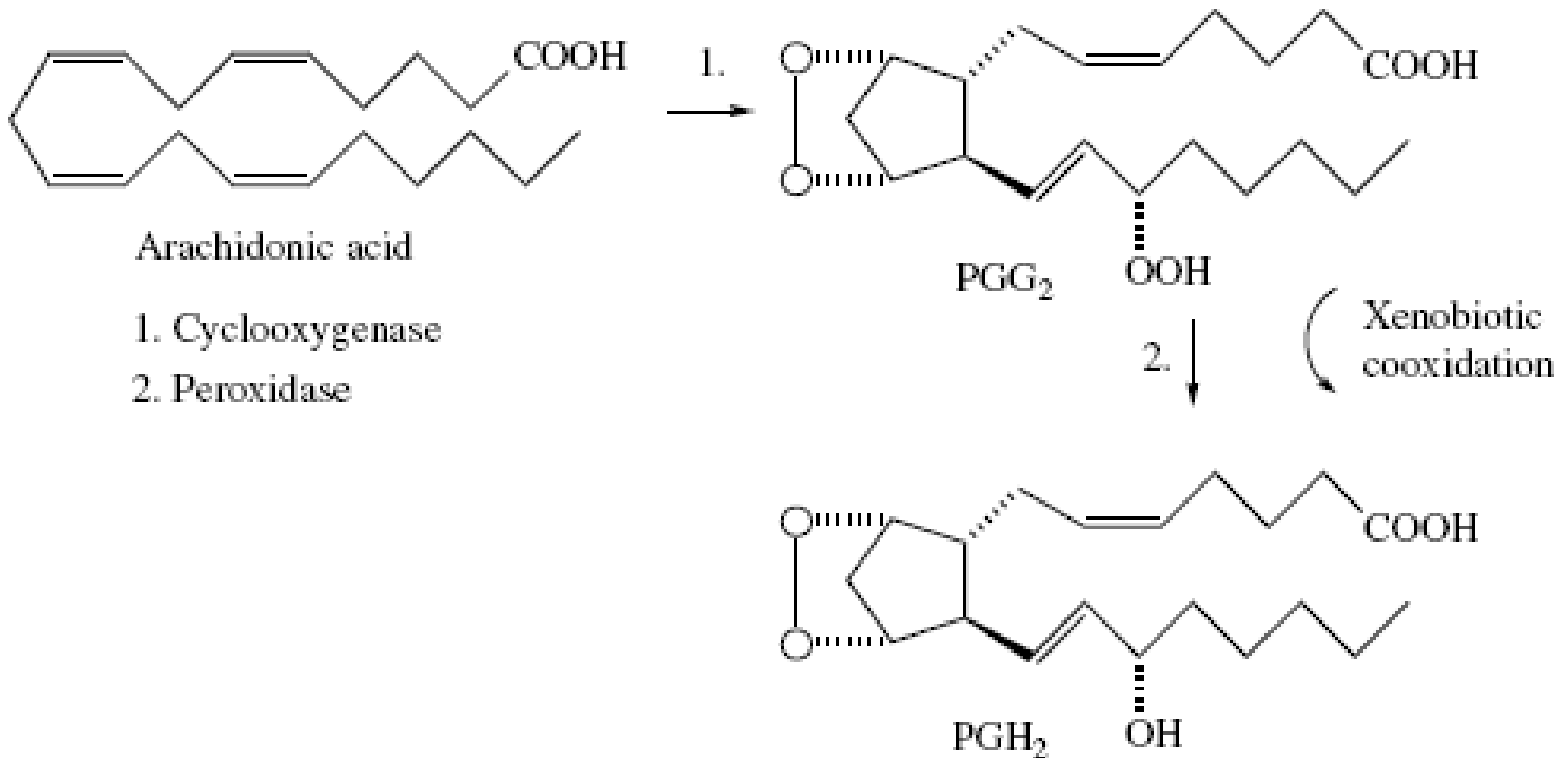
(a) Monoamine oxidase



Cadaverine

(b) Diamine oxidase

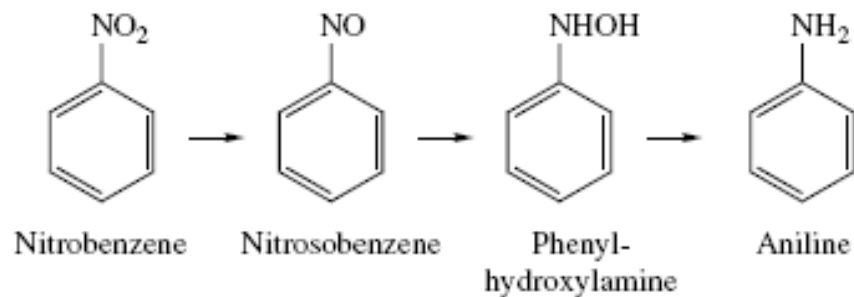
# Cooxidation bởi Cyclooxygenases



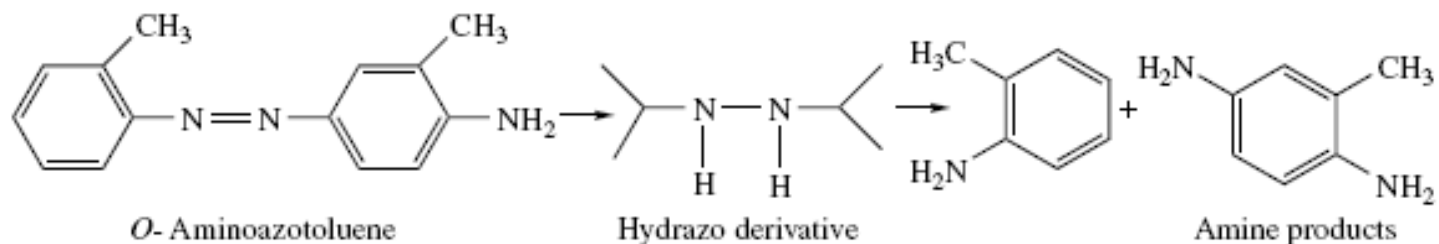
# Các phản ứng khử

- ✓ Một số các nhóm chức dễ dàng tham gia phản ứng khử như: nitro, diazo, carbonyl, disulfide sulfoxide, alkene và arsenic (V)
- ✓ Các phản ứng bao gồm:
  - ✓ Khử nitrogen
  - ✓ Khử disulfide
  - ✓ Khử ketone và aldehyde
  - ✓ Khử sulfoxide

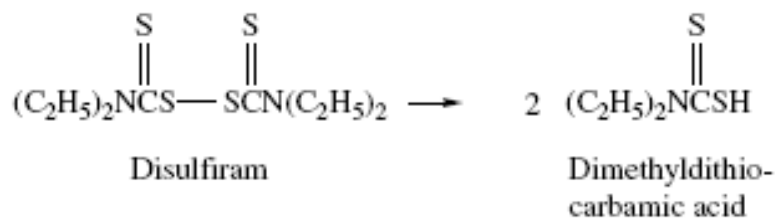
# Các ví dụ về phản ứng khử độc chất



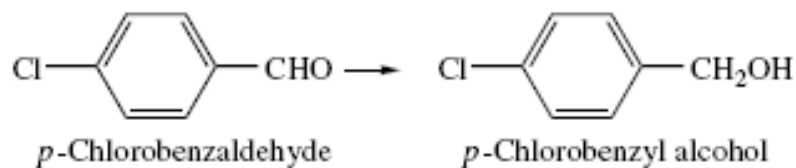
(a) Nitro reduction



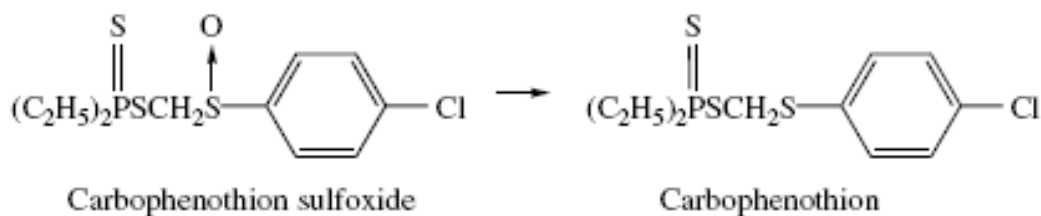
(b) Azo reduction



(c) Disulfide reduction



(d) Aldehyde reduction



(e) Sulfoxide reduction

# Các phản ứng thủy phân

- ✓ Các enzyme với hoạt tính carboxylesterase và amidase phân bố khắp nơi trong cơ thể và trong tế bào
- ✓ Các enzyme thực hiện các phản ứng thủy phân sau:



Carboxylester hydrolysis

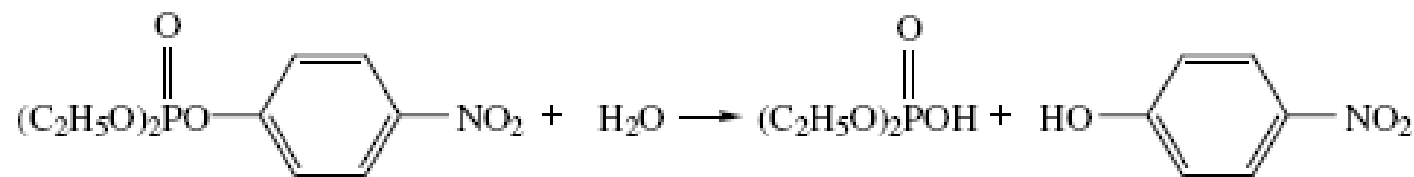


Carboxyamide hydrolysis

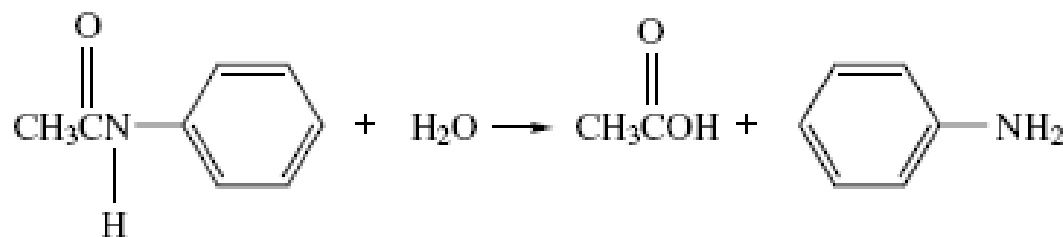
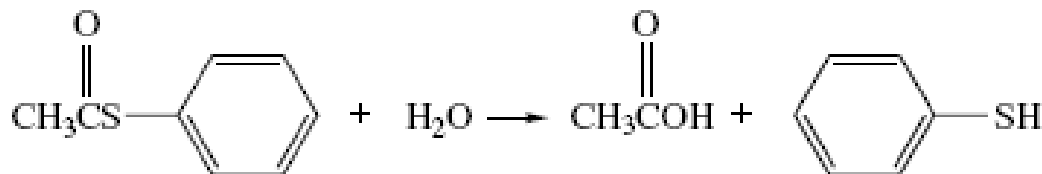
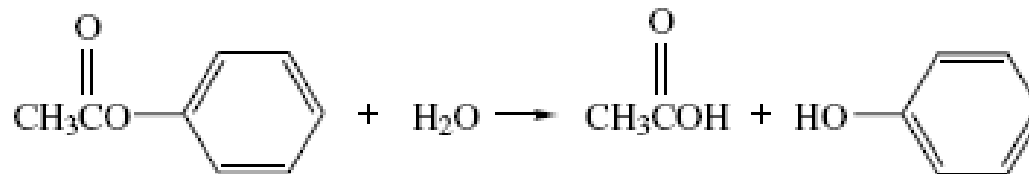


Carboxythioester hydrolysis

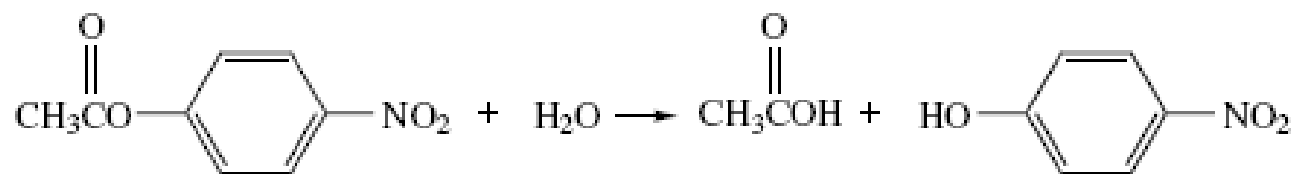
Ví dụ về các phản ứng esterase/amidase  
đối với độc chất



(a) A-Esterase

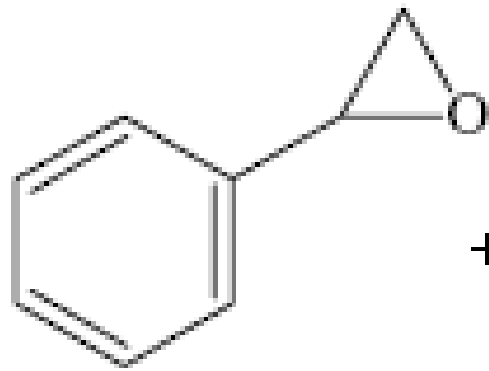


(b) B-Esterase

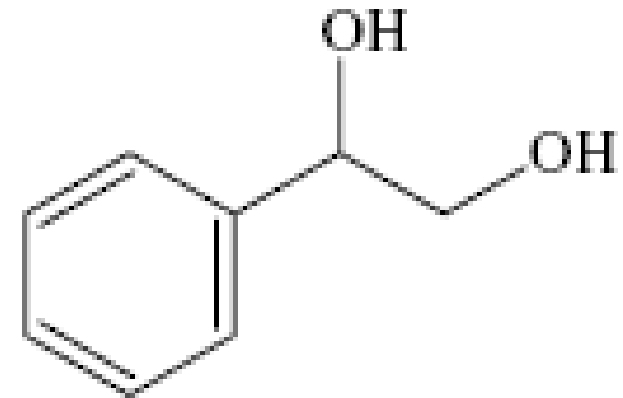


(c) C-Esterase

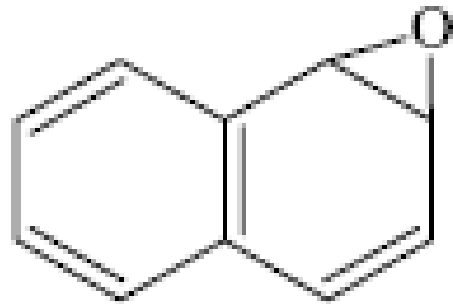




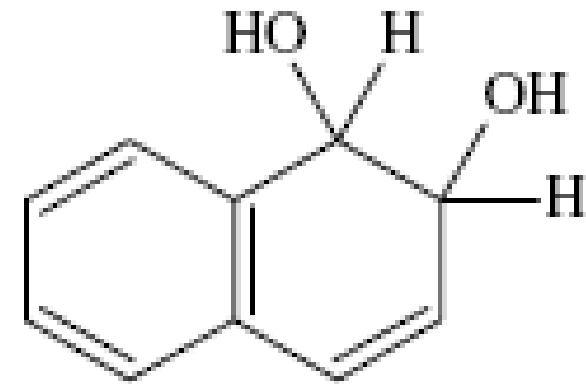
Styrene 7,8-oxide



Styrene 7,8-glycol

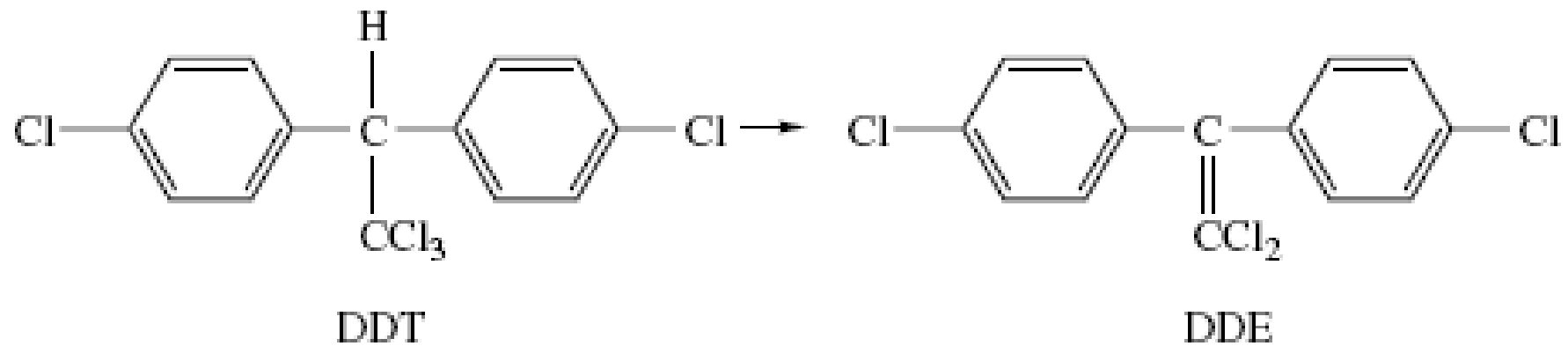


Naphthalene 1,2-oxide



Naphthalene dihydrodiol

Ví dụ về các phản ứng epoxide hydrolase



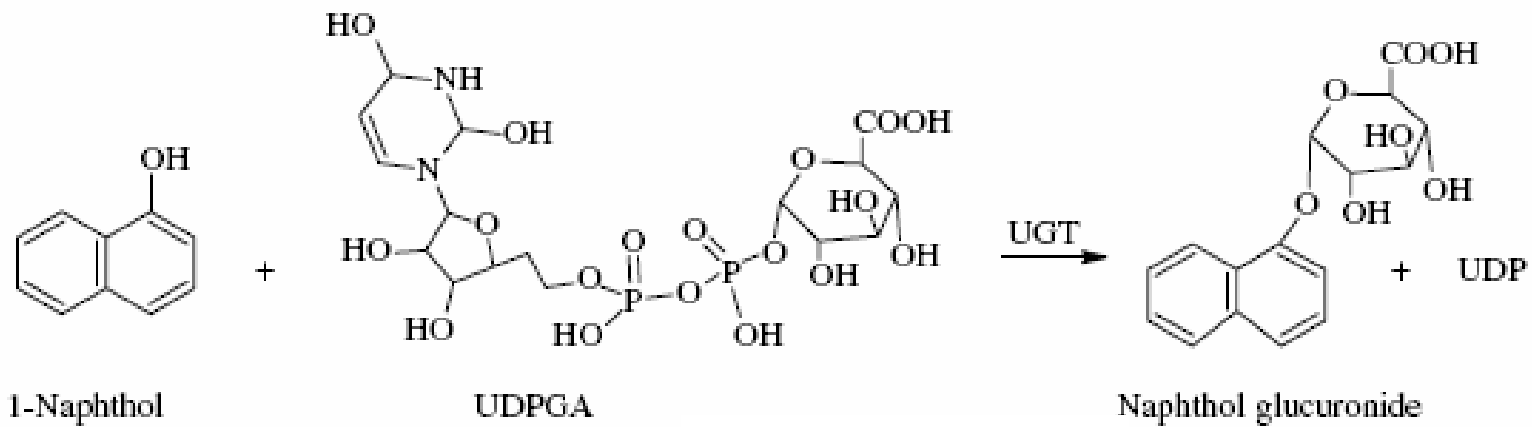
## DDT Dehydrochlorinase

# Phản ứng pha II

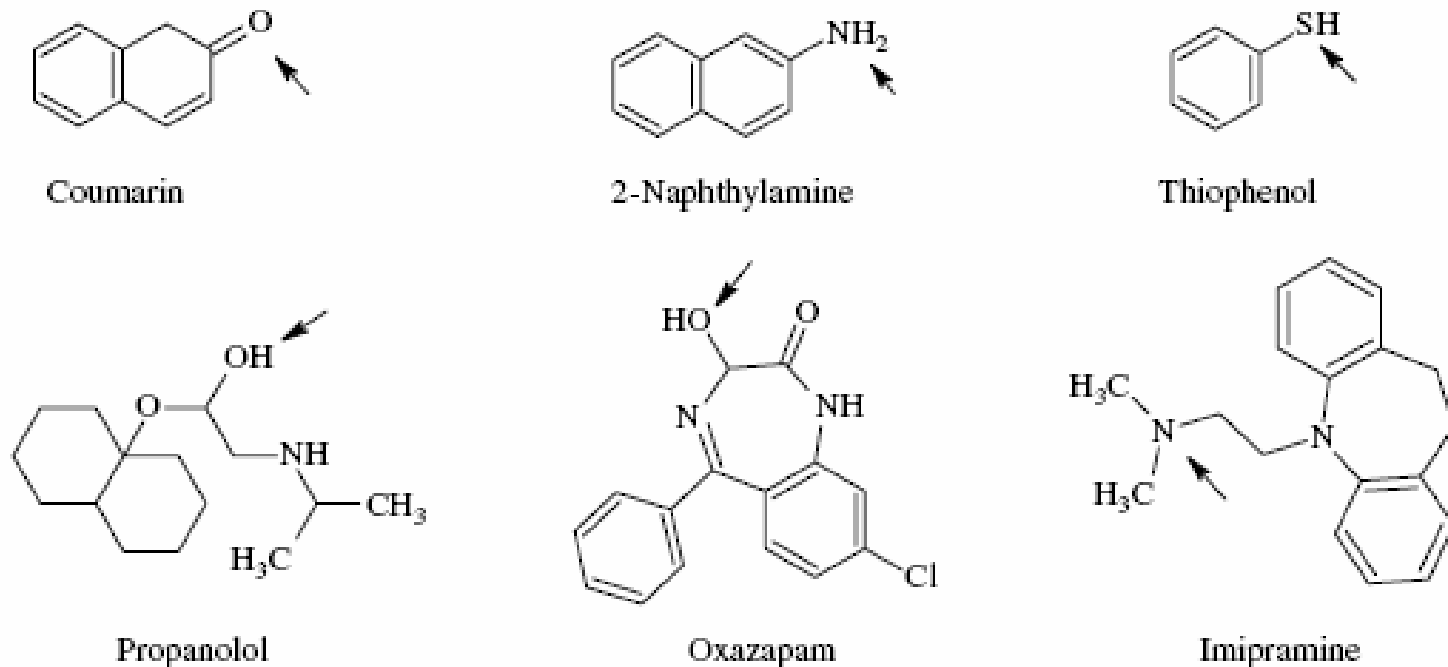
- ✓ Các sản phẩm của pha I và các độc chất có chứa nhóm chức như hydroxyl, amino, carboxyl, epoxide hoặc halogen sẽ tham gia vào các phản ứng pha II
- ✓ Các sản phẩm của phản ứng pha II phần lớn phân cực hơn, ít độc hơn và dễ dàng được loại thải ra khỏi cơ thể sinh vật

## Glucuronide hóa

- ✓ Glucuronide hóa là một trong những phản ứng loại thải độc chất có ái lực với lipid.
- ✓ Cơ chế của sự kết hợp này là tương tác của một trong nhiều nhóm chức ( $R-OH$ ,  $Ar-OH$ ,  $R-NH_2$ ,  $Ar-NH_2$ ,  $R-COOH$ ,  $Ar-COOH$ ) với dẫn xuất của đường, uridine 5-diphosphoglucuronic acid (UDPGA)
- ✓ Glucuronide hóa thường tạo ra các sản phẩm ít hoạt tính hơn



(a) **Các bước phản ứng**



(b) **Các hợp chất tiêu biểu**

Các bước phản ứng với UDPGA và các hợp chất có thể tạo thành glucuronide. Mũi tên chỉ vị trí kết hợp

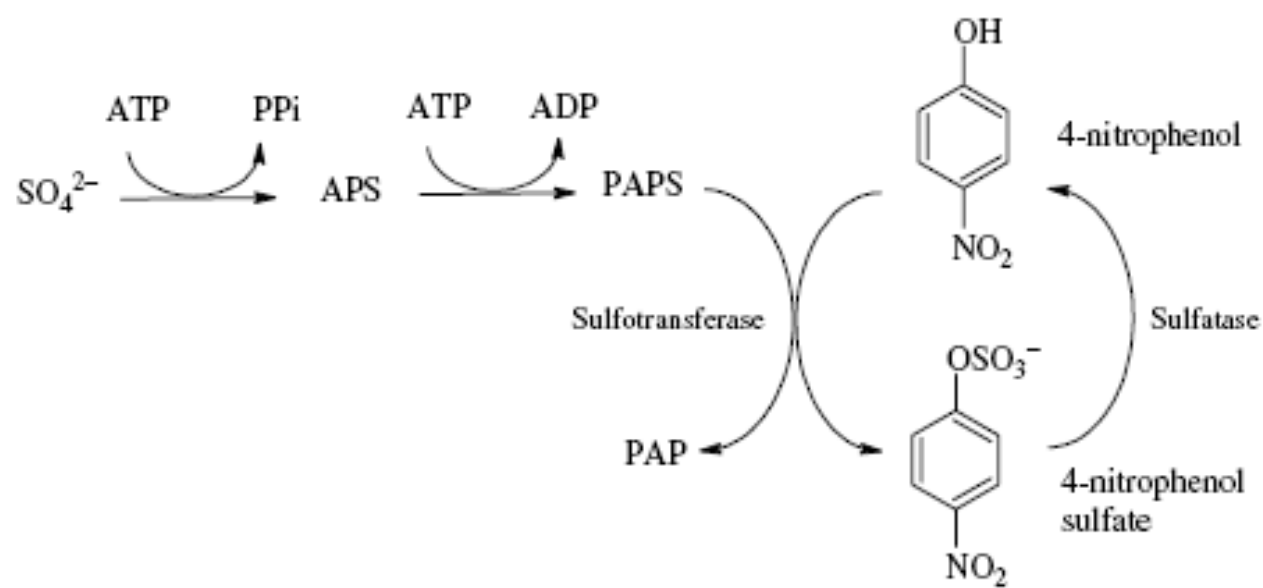
## Glucuronide hóa (gây độc)

- ✓ Tuy nhiên, hiện nay có nhiều công trình nghiên cứu đã chứng minh glucuronide hóa thường tạo ra các sản phẩm có thể liên kết với protein và DNA.
- ✓ Do đó, quá trình này thường gây độc cho tế bào nếu sản phẩm tạo ra tương tác với DNA

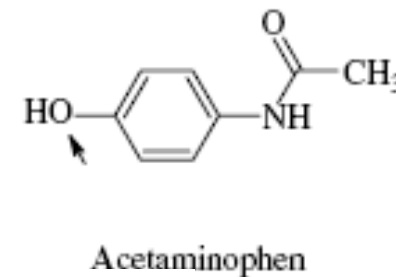
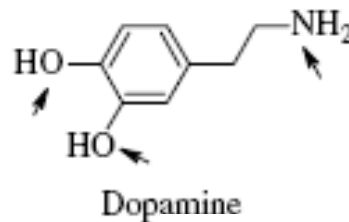
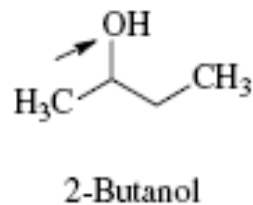
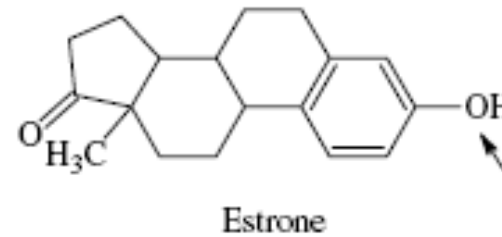
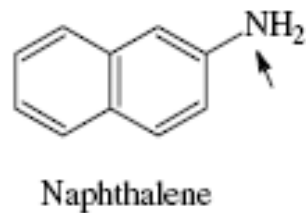


## Sulfate hóa

- ✓ Sulfate hóa được thực hiện bởi xúc tác sulfotransferase hoặc sulfatase
- ✓ Sản phẩm của quá trình là sulfate ester hòa tan trong nước và dễ dàng bị loại thải ra khỏi cơ thể sinh vật
- ✓ Phản ứng thường tiêu tốn nhiều năng lượng ATP



(a) **Các bước phản ứng**



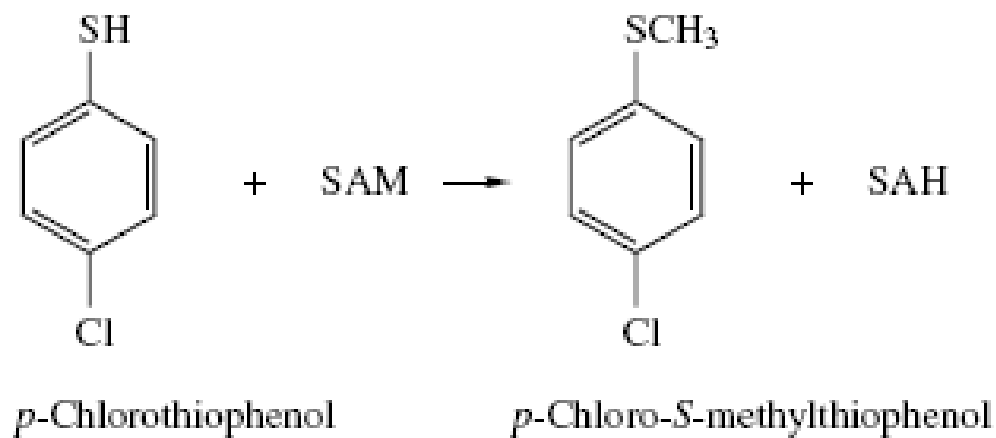
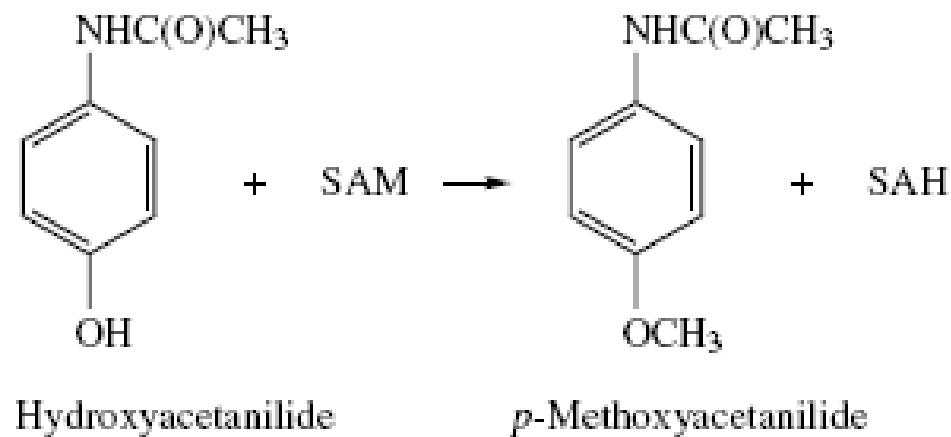
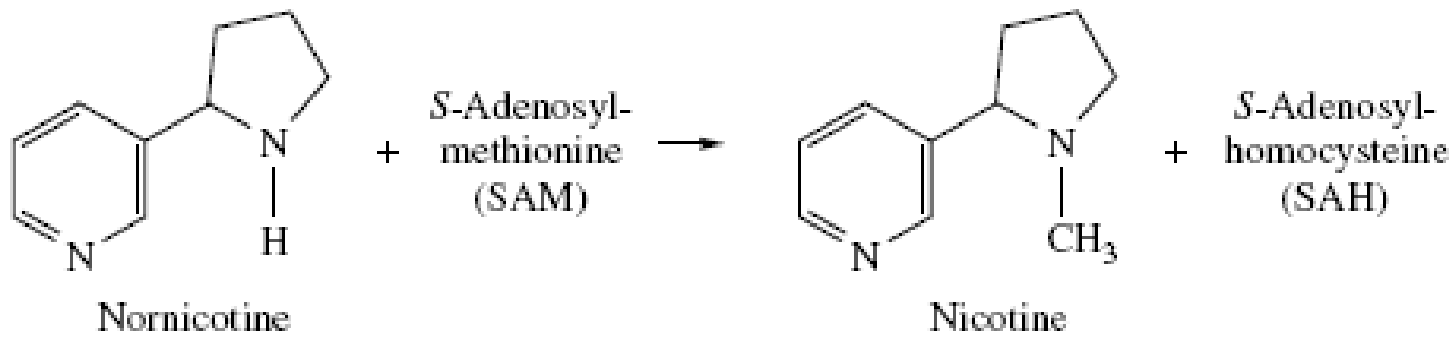
(b) **Các hợp chất tiêu biểu**

Các bước sulfate hóa và các chất có thể tạo thành sulfate



# Chuyển nhóm methyl

- ✓ Một số độc chất có thể được chuyển nhóm methyl bởi enzyme *N-*, *O-* và *S-methyl transferase*
- ✓ Hợp chất cho gốc methyl thường là S-adenosil methionine (SAM), được tạo thành bởi methionine và ATP
- ✓ Về cơ bản là một phản ứng khử độc mặc dù chúng thường tạo ra các sản phẩm ít hòa tan trong nước



Các ví dụ về phản ứng methyl hóa

# Methyl hóa sinh học các kim loại nặng

- ✓ Quá trình này rất quan trọng trong loại thải độc chất, đặc biệt là kim loại nặng
- ✓ Sản phẩm của methyl hóa sinh học thường dễ dàng được hấp thu bởi các loại màng
- ✓ S-adenosilmethionine và các dẫn xuất của vitamin B<sub>12</sub> là chất cho gốc methyl



Sự methyl hóa sinh học thủy ngân

# Glutathione *S*-Transferases (GSTs) và sự tạo thành Mercapturic Acid

Quá trình này loại bỏ được các hợp chất mang điện đã được hoạt hóa nhằm bảo vệ protein và nucleic acid

Sản phẩm tạo ra là mercapturic acid dễ dàng bị loại thải qua con đường tiểu tiện

Phản ứng chuyển glutathion và sự tạo  
thành mercapturic acid



↓ glutathione *S*-transferase



↓  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase



↓ cysteinyl glycinase



↓ *N*-acetyl transferase

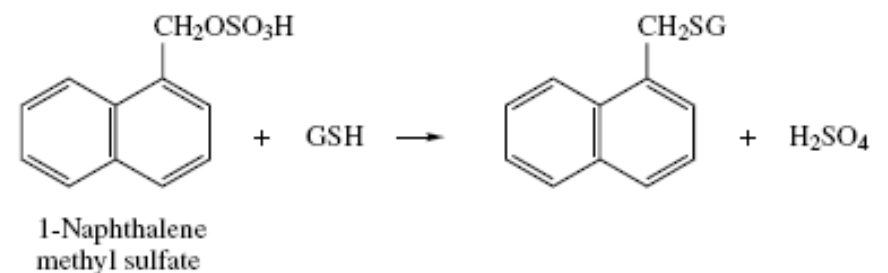
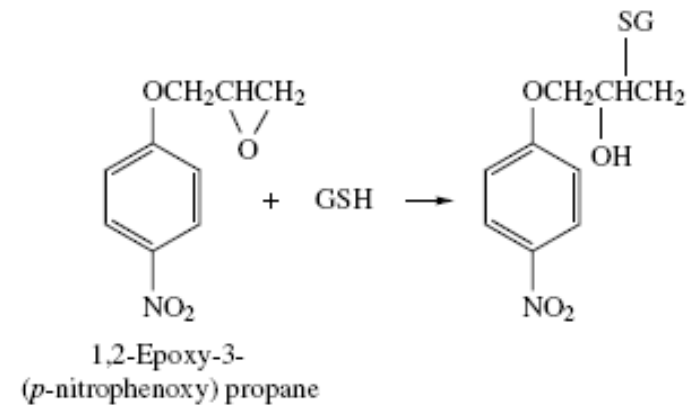
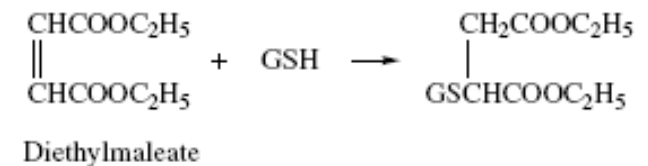
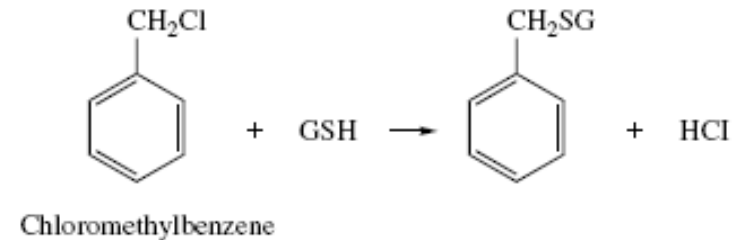
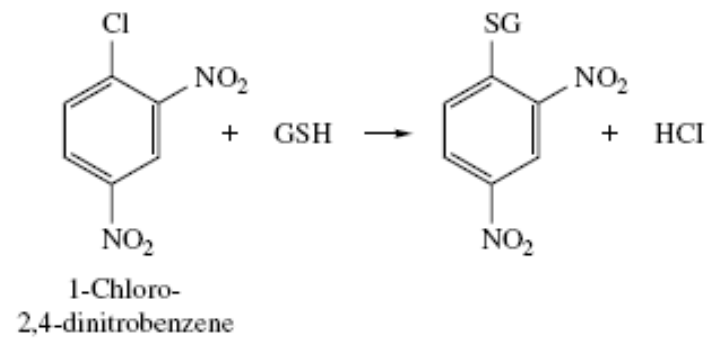


Mercapturic acid

# Một số ví dụ về phản ứng chuyển glutathione

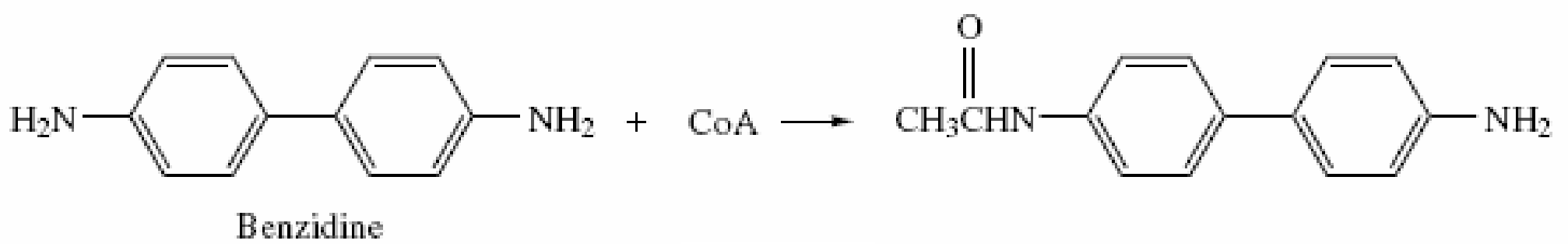
◆ Sản phẩm tạo ra trong phản ứng chuyển glutathione có độ hòa tan trong nước tăng lên so với hợp chất ban đầu

◆ Các enzyme thực hiện phản ứng chuyển glutathion liên kết với màng và tồn tại tự do trong tế bào chất

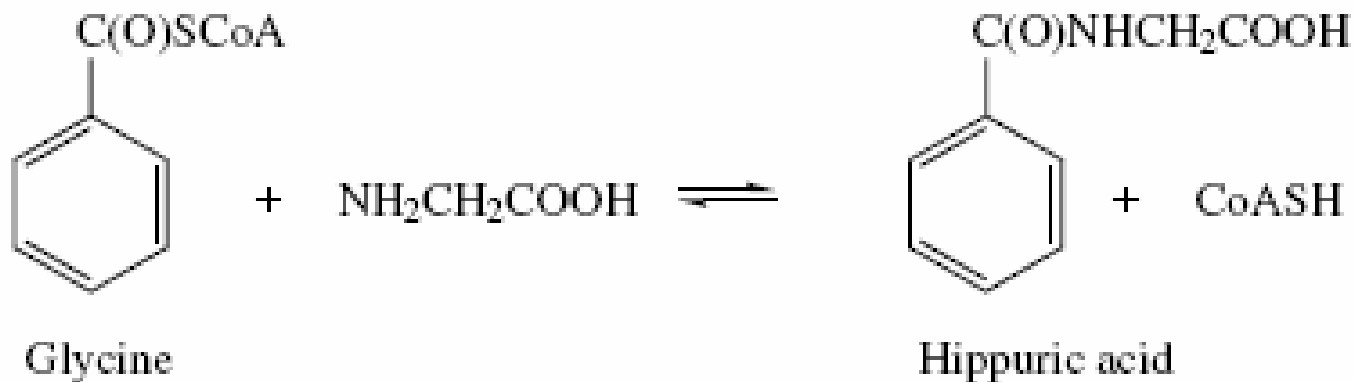
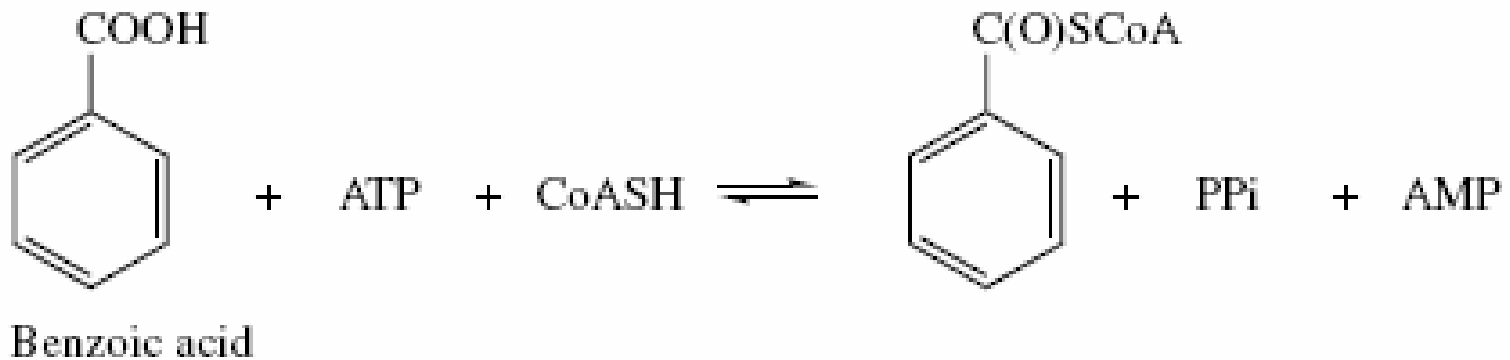


## Acyl hóa

- ✓ Acyl hóa liên quan đến các chất đã được hoạt hóa như coenzyme A (CoA)
- ✓ Acyl hóa liên quan đến sự hoạt hóa các hợp chất ngoại lai và hoạt hóa các amino acid
- ✓ Về cơ bản là một phản làm giảm độc tính các chất cho dù chúng thường tạo ra các sản phẩm ít hòa tan trong nước



(a) **Acyl hóa**

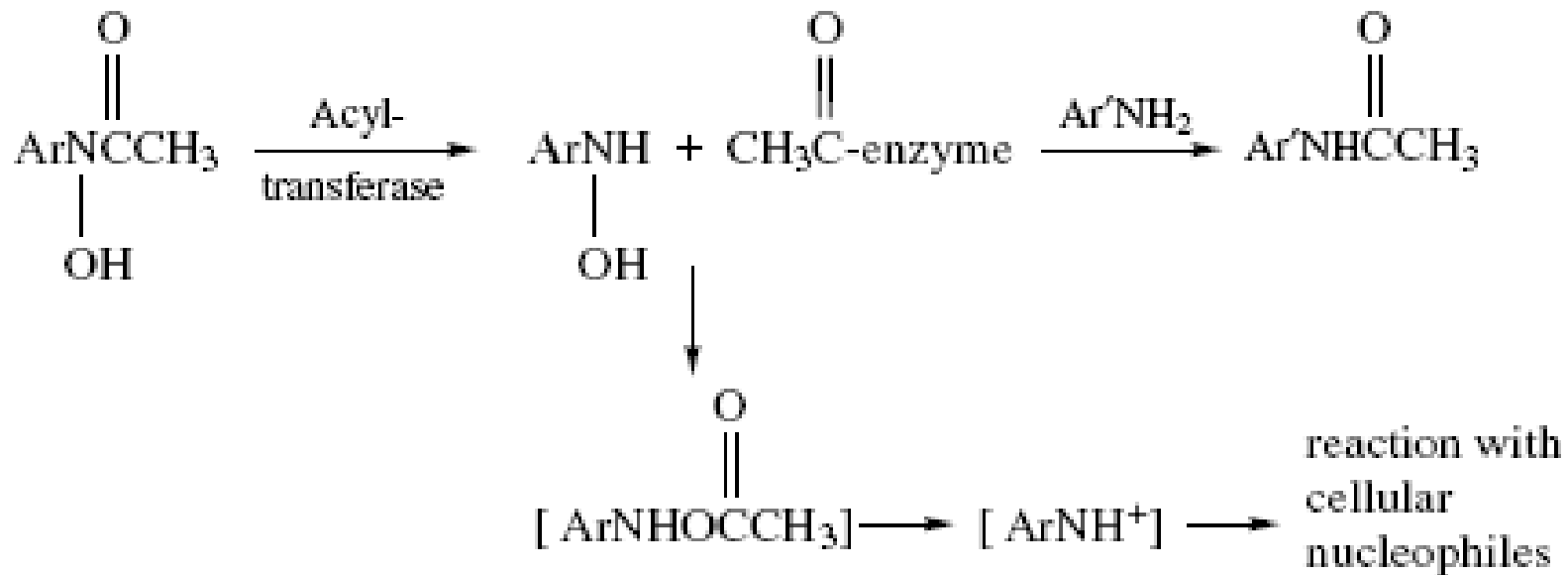


(b) **Kết hợp với amino acid**

Ví dụ về các phản ứng acyl hóa



# Các phản ứng chuyển Acyl



Ar = nhóm aryl, là nhóm có chứa vòng benzene

# Tài liệu tham khảo

## Chapter 7

### Metabolism of Toxicants (A Textbook of Modern Toxicology)

