

002115



CENTRAL LIBRARY  
MAHIDOL UNIVERSITY

**NUCLEAR METABOLISM OF DEMETHYLNITROSAMINE AND ITS ALTERATION  
DURING RIBOFLAVIN DEFICIENCY**

BY

**POOLSUK VICHAICHOTI**

A THISIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT OF  
THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF  
MASTER OF SCIENCE  
(TOXICOLOGY)

IN THE  
FACULTY OF GRADUATE STUDIES

OF

**MAHIDOL UNIVERSITY**

1987

Copyright by Mahidol University  
ฉบับนี้ขึ้นทนาการ  
๑๓๐  
สำนักวิทยบริการ  
ม. ม. ๑๓๑

Title Nuclear metabolism of dimethylnitrosamine and its alteration during riboflavin deficiency.

Author POOLSUK VICHAICHOTI

Degree MASTER OF SCIENCE (TOXICOLOGY)

Advisor Dr. Mathuros Ruchirawat

Date June 2, 1987

---

**Abstract**

The studies demonstrated the presence of DMN-metabolizing enzyme system in rat liver nuclei. This nuclear enzyme had the activity much lower than those of the microsomal fraction. Double-reciprocal plot of the enzyme kinetics suggested that it may be isozymes of low (1.11) and high (12.50)  $K_m$ s; the activities of both were decreased by PB pretreatment. However, only the low- $K_m$  form (DMN-demethylase I) was inhibited by 3MC pretreatment.

Riboflavin deficiency enhanced the intro nuclear metabolism of DMN and this effect could be reversed by in vivo supplementation of riboflavin (0.5 mg/rat/day for 3 consecutive days). PB pretreatment exerted more inhibitory effect on the nuclear DMN-demethylase I activity of the riboflavin deficient rats while it increased the activity of the high  $K_m$  enzyme (DMN-demethylase II), 3MC pretreatment inhibited both DMN-demethylase I and II activities in riboflavin deficient rats.

Riboflavin deficiency also increased the amount of DMN metabolite bound to total macromolecular and DNA, but did not significantly alter the conversion of DMN to  $CO_2$ . Acute toxicity of DMN as measured by the  $LD_{50}$  doses and SGPT and SGOT levels was decreased in riboflavin deficient rats indicating that these animals become less susceptible to the cytotoxic effect of DMN.

หัวข้อวิทยานิพนธ์	เมตาบอลิซึมของ DIMETHYLNITROSAMINE โดยนิวเคลียส และ การเปลี่ยนแปลงในสภาวะการขาด RIBOFLAVIN
ชื่อนักศึกษา	จุลสุข วิชัยโชติ
ชื่อปริญญา	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (พิษวิทยา)
อาจารย์ที่ปรึกษา	ดร. มธุรส รุจิรัตน์
วันสอบป้องกันวิทยานิพนธ์	2 มิถุนายน 2530

### บทคัดย่อ

จากการศึกษาระบบเมตาบอลิซึมของ DMN พบว่า นิวเคลียสของเซลล์ของตับหนูมีเอ็นไซม์ซึ่งสามารถจะ metabolize DMN ได้ เอ็นไซม์นี้มี activity ต่ำกว่าใน microsome มาก จากการศึกษาทางจุลศาสตร์ของเอ็นไซม์ในนิวเคลียสพบว่า ระบบนี้อาจประกอบด้วย 2 isozymes ซึ่งมีค่า  $K_m$  ต่ำ (1.11) และ  $K_m$  สูง (12.5) ซึ่งเรียกว่า DMN-demethylase I และ DMN-demethylase II ตามลำดับ เมื่อหนูได้รับ Phenobarbital ซึ่งโดยทั่วไปเป็นตัวกระตุ้นเอ็นไซม์ โดยการฉีดเข้าทางช่องท้องก่อนการทดลองจะทำให้ activity ของเอ็นไซม์ทั้ง 2 ตัวลดลง แต่เมื่อให้ 3-methylcholanthrene ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นเอ็นไซม์อีกตัวหนึ่ง จะมีผลต่อ DMN-demethylase I เท่านั้น โดยทำให้ activity ลดลงกว่าระดับปกติ

ในสภาพที่เกิดการขาด riboflavin เมตาบอลิซึมของ DMN โดยนิวเคลียสจะเพิ่มขึ้น แต่จะสามารถทำให้กลับสู่สภาพปกติได้โดยการฉีด riboflavin เข้าทางช่องท้องของหนูในปริมาณ 0.5 มิลลิกรัมต่อตัวต่อวันเป็นเวลา 3 วันติดต่อกัน ในหนูที่ขาด riboflavin นี้ ถ้าได้รับ Phenobarbital จะทำให้ activity ของ DMN-demethylase I ในนิวเคลียสลดลง แต่ activity ของ DMN-demethylase II กลับเพิ่มขึ้น ในการทดลองที่ใช้ 3-methylcholanthrene พบว่า 3-methylcholanthrene จะลด activity ของทั้งสองเอ็นไซม์ในหนูที่ขาด riboflavin

นอกจากนี้การขาด riboflavin ยังทำให้ปริมาณของ DMN metabolite ที่จับกับ DNA และ cellular macromolecule ทั้งหมดเพิ่มขึ้น แต่ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ DMN ไปเป็นคาร์บอนไดออกไซด์ ซึ่งเป็น final product ของเมตาบอลิซึม ความเป็นพิษเฉียบพลันของ DMN เมื่อวัดโดยใช้ค่า  $LD_{50}$  และระดับของเอ็นไซม์ SGOT และ SGPT จะลดลงในหนูที่ขาด riboflavin แสดงให้เห็นว่า สัตว์ทดลองกลุ่มนี้มีแนวโน้มที่จะเกิดความเป็นพิษของ DMN ต่อเซลล์น้อยกว่าในหนูปกติ