

人足月胎盘脂氧合酶及其对外源化合物的代谢活性

黄云*, 胡建安

(中南大学公共卫生学院劳动卫生学教研室, 湖南长沙 410078)

摘要:脂氧合酶(LOX)是一类非血红素铁蛋白。除对多不饱和脂肪酸(PUFA)双加氧作用外,在 PUFA 或某些其他化合物参与下,其对外源化合物具有协同氧化酶活性。用吸附色谱法提取和纯化的人足月胎盘脂氧合酶(HTPLO),能介导外源化合物的脱烷基、环氧化、磺化氧化等形式的协同氧化反应;同时,还能介导外源化合物之间的相互作用,增加它们的毒性或降低药物疗效。由于细胞色素 P450 和前列腺素合成酶在胎盘中含量很低甚至检测不到,因而,HTPLO 被认为可能是包括致癌物活化在内的经胎盘毒物氧化代谢的重要途径。以往对 LOX 的研究绝大部分在体外非细胞系统进行,因而有必要加强在细胞内和体内的研究,更进一步探讨其协同氧化活性以及肯定在生物体内的这种作用。

关键词:胎盘;脂氧合酶;外源化合物;协同氧化

中图分类号: R963

文献标识码: A

文章编号: 1000-3002(2002)05-0396-05

许多外源化合物需在生物体内经代谢转化才能产生毒性或药效,如多环芳烃、黄曲霉毒素 B₁、氯丙嗪等。因此,了解化合物在体内的生物转化过程非常重要。胎盘控制着胎儿发育的微环境,与胎儿的生理、病理以及毒理等方面有密切关系。大量由外源化合物的生物活性代谢产物引起胎儿畸形的例子,提示胎盘可能是化合物活性形式产生的一个部位。有报道显示,非吸烟母体的足月胎盘中细胞色素 P450、黄素单加氧酶和前列腺素合成酶含量都非常低或无法检测到^[1],却含有生物活性水平的脂氧合酶(lipoxygenase, EC 1. 13. 11. 12, LOX)^[2]。因而,

人足月胎盘脂氧合酶(human term placental lipoxygenase, HTPLO)可能是胎盘中化合物氧化代谢的一个重要途径。

1 脂氧合酶的结构

LOX 是一类多功能的单链肽非血红素铁蛋白,普遍存在于动、植物体内。在单链蛋白结构中,LOX 的结构非常大,如大豆脂氧合酶-1(soybean lipoxygenase-1, SLO-1)含有 839 个氨基酸^[3]。植物 LOX 的相对分子量为 90 000 ~ 100 000,它的整体结构包含两个部分:一个是由 N 端的 8 条 β -链形成的 β -桶和与其相连的一个 α 螺旋构成,另一个是含有 22 个 α 螺旋和 8 条 β -链的主要区域^[4]。动物 LOX 的整体结构与植物 LOX 相似,但缺乏植物 LOX 中 N 端的 8 链 β -桶序列,其相对分子量为 65 000 ~ 75 000。所有 LOX 分子主要区域都含有一个非血红素铁原子。在空间结构上,它靠近酶的中心,周围含有一个 3 圈的 π 螺旋,并与 3 个组氨酸侧链以及羧基端的 COO⁻以配位键结合^[5],从而形成酶活性中心的重要组成部分。

2 人足月胎盘脂氧合酶的亚细胞分布和组成

HTPLO 主要分布在线粒体、微粒体和细胞液,以细胞液中含量最高,约占 80%,它可通过吸附色谱法从健康孕妇的足月胎盘中分离和纯化而获得^[6]。HTPLO 是 5-, 12-, 15-LOX 的混合物,其 12-LOX 活性比 5-和 15-LOX 低^[7]。Joseph 等^[6]通过疏水色谱法分析认为,HTPLO 中的同工酶分为两类:一类疏水性;另一类为非疏水性。非疏水性同工酶约占 70%,其双加氧酶活性比疏水性同工酶高 50%,而与氢过氧化物酶活性相似。

3 人足月胎盘脂氧合酶介导的氧化作用

LOX 除对多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty

收稿日期: 2002-05-13 接受日期: 2002-08-16

作者简介: 黄云(1977-),女,湖南省汉寿人,在读硕士研究生,主要从事脂氧合酶介导外源化合物的代谢研究。

* 联系作者 Tel: (0731)4805460,

E-mail: hy77126@hotmail.com

acid, PUFA)的双加氧作用外,在不饱和脂肪酸、脂肪酸氢过氧化物或过氧化氢等参与下,对外源化合物表现协同氧化酶活性^[6,8,9]。据报道,迄今为止已发现 HTPLO 及各种来源的 LOX 可催化 100 多种化合物的氧化^[10]。

3.1 人足月胎盘脂氧合酶的协同氧化作用的基本模式

LOX 将 PUFA 过氧化作用与外源化合物氧化作用结合起来的能力称为协同氧化酶活性^[11]。在协同氧化反应中,首先 LOX 的双加氧作用可使 PUFA 氧化形成脂质过氧化自由基和脂质氢过氧化物(终产物),这两种产物均可作为随后 LOX 介导外源化合物反应的氧化剂。因而 LOX 的协同氧化作用根据其所用的氧化剂不同可分为两种基本模式,即:①脂质过氧化自由基参与的作用模式,它通常引起外来化合物的环氧化、磺化氧化等;②依赖脂质氢过氧化物的作用模式,这已在一些酚类、杀虫剂和联苯胺等氧化中得以证明^[8,9,12]。研究发现,LOX 的双加氧反应中形成的这两种产物可以被某些化合物(如 H₂O₂ 等)替代,而协同氧化反应仍可进行。有研究者用“类过氧化物酶活性”、“假过氧化物酶活性”以及“氢过氧化物酶活性”表示各种脂质氢过氧化物或 H₂O₂ 参与下 LOX 介导的外来化合物氧化反应。

3.2 人足月胎盘脂氧合酶介导外源性化合物的协同氧化

3.2.1 N-脱甲基作用

N-脱甲基作用是许多药物、杀虫剂和其他化合物代谢的主要反应之一,已发现多种来源的 LOX 可催化该反应,如 SLO 可催化氨基比林^[13]、丙米嗪^[14] 等的 N-脱甲基作用。HTPLO 也可介导 N-脱甲基作用从而实现对许多外源化合物的代谢转化。

杀虫剂除应用于农、林业等,如今在家居上也有广泛使用。有文献报道一些有机磷和氨基甲酸酯类杀虫剂是动物致畸物,它们在孕体组织中的代谢对它们的致畸能力具有决定性作用^[15]。Hover 等^[1]报道在亚油酸的参与下,HTPLO 可催化典型的氨基甲酸酯类杀虫剂——灭害威及其他杀虫剂如杀虫脒、百治磷及兹克威的 N-脱甲基化。除亚油酸以外,在其他内源性脂肪酸,如花生四烯酸、 γ -亚麻酸的参与下,HTPLO 也可介导灭害威的 N-脱甲基化,但以亚油酸参与的催化作用最强。其过程被认为是:杀虫剂经单电子氧化作用形成 N 中心阳离子自由基,然后经失质子(-H⁺)或失氢原子(-H \cdot)从而形成 imini-

um 阳离子自由基。最后 iminium 阳离子自由基经水解产生终产物和甲醛。HTPLO 催化产生的这些自由基中间产物可与生物大分子共价结合,这可能与杀虫剂发育毒性的产生有直接关系;而另一方面,HTPLO 催化杀虫剂的氧化,最终会实现 N-脱甲基化,生成甲醛,这又有利于保护人类胚胎免受杀虫剂的毒害。

N,N-二甲苯胺(N,N-dimethylaniline, DMA)是一种常用于酶催化 N-脱甲基作用研究的模型化合物。HTPLO 可催化 DMA 及其结构相似物如 N-甲苯胺等的 N-脱甲基作用。实验结果证实,化合物结构中的 N-甲基越多, N-脱甲基作用的活性就越高;而在硝基或甲基上含有环状取代物则会降低 LOX 介导的 N-脱甲基作用的活性;此外,LOX 不能介导灭害威的 S-脱甲基作用和 4-硝基茴香醚的 O-脱甲基作用。这些说明 LOX 对外源化合物的脱甲基作用具有严格的结构特异性。HTPLO 对于 DMA 的 N-脱甲基作用的活性高于 SLO。当以 nmol HCHO \cdot min⁻¹ \cdot unit⁻¹(unit 即酶的功能单位:亚油酸参与下,在 234 nm 处 ΔA 为 0.001 min⁻¹ 的酶的量为一个单位)为单位时,HTPLO 对 DMA 的 N-脱甲基作用大约是 SLO 的 21 倍。HTPLO 催化 DMA 脱甲基化的机理尚不清楚,初步认为第一步会生成 N-中心 DMA 自由基^[16]。

酚噻嗪类衍生物是最常用的抗精神病药物,它还具有止吐、镇静等作用,所以在妊娠期也会用到。有报道指出胎儿暴露于酚噻嗪可引起流产,并与先天性畸形、围产期死亡等有关^[17]。已证实在不饱和脂肪酸(如亚油酸、花生四烯酸、亚麻酸)^[1]或 H₂O₂ 的参与下,HTPLO 可介导酚噻嗪类药物的 N-脱甲基作用。此外,在有机氢过氧化物,如氢过氧化异丙基苯或过氧化叔丁烷的参与下,HTPLO 也可氧化氯丙嗪、异丙嗪等酚噻嗪,且与 H₂O₂ 同样有效。HTPLO 催化酚噻嗪 N-脱甲基化的机理与杀虫剂相同,反应过程中可形成的酚噻嗪阳离子自由基。这种自由基具有高活性,它是酚噻嗪类药物具有药理学效力和毒性的原因。在体内它可与生物大分子共价结合,从而对胎盘造成损伤^[18]。

3.2.2 磺化作用

氯丙嗪是一种典型的酚噻嗪类药物。除了上面所提到的 N-脱甲基作用外,在不饱和脂肪酸、H₂O₂ 或有机氢过氧化物的参与下,HTPLO 催化产生的氯丙嗪阳离子自由基也可经非酶促氧化——磺化氧

化,最终生成其硫氧化物^[18]。

3.2.3 环氧化作用

黄曲霉毒素 B₁ (aflatoxin B₁, AFB₁)是一种已知的人类致癌物,并且可能是人类的经胎盘致癌物和致畸物^[19]。AFB₁在体内需经过代谢活化才能产生毒作用。在亚油酸、花生四烯酸或 γ -亚麻酸的参与下,HTPLO可催化 AFB₁ 环氧化,从而生成 AFB₁-8,9-环氧化物。AFB₁-8,9-环氧化物不稳定,一方面它可与 DNA 共价结合形成 DNA 加合物,最终引起发育毒性,另一方面可进一步水解,生成 AFB₁-8,9-二氢二醇^[7]。

苯并芘是一种典型的多环芳烃类致突变物和致癌物,需经生物活化生成苯并芘二氢二醇环氧化物才能发挥其毒作用。Byczkowski 等^[20]首次证实苯并芘-二氢二醇可经 LOX 途径代谢活化。Joseph 等^[21]证实在亚油酸的参与下,HTPLO 可介导苯并芘-7,8-二氢二醇的环氧化生成以苯并芘-7,8-二氢二醇-9,10-环氧化物为主的几种可溶性和蛋白结合代谢产物,典型的 LOX 抑制剂去甲二氢愈创木酸可显著抑制该反应。苯并芘-7,8-二氢二醇-9,10-环氧化物是终致癌物,它可与生物大分子(如核酸、蛋白质)相互作用,从而促发致癌、致畸、致突变作用。可见 HTPLO 是胎盘中苯并芘-7,8-二氢二醇的一种活化代谢途径,它可能与苯并芘及苯并芘-7,8-二氢二醇的人类发育毒性的产生有关^[19]。

此外,在亚油酸参与下,HTPLO 还可介导内源性化合物全-反维生素 A 醋酸酯(all-*trans* retinol acetate, *t*-RAc)的氧化代谢作用。当 1 mL pH 为 9.0 的 Tris 缓冲液中含有 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ *t*-RAc、2 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 亚油酸和 50 μg 酶时,其最大速率为 370 $\mu\text{mol } t\text{-RAc}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ 蛋白。作用机理被认为是 HTPLO 催化产生的亚油酸过氧化自由基攻击 *t*-RAc 中 C=C 双键的 π 电子,从而生成 *t*-RAc-5,6-环氧化物。HTPLO 对 *t*-RAc 的显著氧化作用对于了解视黄醛对人类的致畸性具有重要作用^[22]。

3.2.4 其他氧化作用

4-氨基联苯(4-aminobiphenyl, 4-ABP)是一种强致癌物,能使膀胱癌发病危险性增高。它主要存在于环境中香烟的烟雾中,且被动吸烟可吸入较主动吸烟更高的 4-ABP 散发物(30 倍)。4-ABP 可通过胎盘屏障,一些研究指出 4-ABP 可能是人类的经胎盘致癌物^[23],且普遍认为 4-ABP 需先经过氧化代谢才具有致癌作用。Datta 等^[24]证实 SLO 和 HTPLO 均可催

化 4-ABP 的氧化,其中 HTPLO 催化 4-ABP 氧化的能力高于 SLO。在亚油酸参与下,以酶的双加氧酶活性单位来描述具体活性时,HTPLO 催化 4-ABP 氧化的效率是 SLO 的 2 倍。该反应的稳定代谢产物 4,4'-偶氮二联苯可能是 LOX 催化产生的 2 个 4-ABP 自由基结合而成。而 4-ABP 自由基与生命大分子如 DNA 和蛋白质结合可能是 4-ABP 致癌作用的机理。由于在非吸烟妇女的胎盘中缺乏 P450 和前列腺素合成酶,LOX 可能是 4-ABP 生物活化的唯一途径^[19]。

联苯胺是另一种芳香胺类化合物,它除了可引起尿道上皮癌以外,也可能与其他组织的癌症有关。联苯胺在体内需经生物转化才能产生毒性,但它不是 NADPH 依赖的 P450 和黄素单加氧酶氧化作用的良好底物。在亚油酸或 H₂O₂ 参与下,LOX 催化联苯胺氧化代谢作用较强^[25]。HTPLO 也可催化联苯胺的氧化。在 HTPLO 的催化下,联苯胺经 2 次单电子氧化生成联苯胺阳离子自由基和联苯胺二亚胺。这些亲电子物质能与 DNA 等生物大分子共价结合,引起致突变性及其他毒性作用。此外,HTPLO 还可催化 3,3'-二甲氧基联苯胺、3,3',5,5'-四甲基联苯胺、四甲基次苯基二胺、ABTs、焦培酚及愈创木酚的氧化^[6]。

还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)是哺乳动物细胞内含非蛋白巯基最丰富的物质,它对于维持胚胎的正常生长和发育具有重要的作用。与辣根过氧化物酶和前列腺素合成酶不同,LOX 对 GSH 的氧化代谢作用较强,可催化 GSH 氧化生成 GS·(GSH thiyl radicals)^[26]。GSH 氧化的同时伴随有少量超氧化阴离子的生成^[27],因此,LOX 有可能对细胞氧化应激的产生有促进作用,而这种氧化应激可增加胚胎对一些发育毒物的易感性。

3.2.5 人足月胎盘脂氧合酶介导化合物的相互作用

人类常同时暴露于多种外源化合物,因此化合物之间的联合作用越来越受到研究者的重视。胡建安等^[28]测试了在一定条件下,LOX 的一种有效底物的主要代谢产物促使 LOX 的另一种底物的反应增强的可能性。实验结果显示,SLO 催化产生的酚噻嗪类自由基作为一种穿梭氧化剂,可促进联苯胺及其他 6 种化合物的氧化。HTPLO 也可介导这种化合物间的相互作用。在最佳分析条件下,HTPLO 催化产生的氯丙嗪阳离子自由基可使联苯胺的氧化增高

大约4倍。

4 人足月胎盘脂氧合酶介导的还原型谷胱甘肽结合作用

HTPLO除可以催化GSH的氧化代谢外,还可催化GSH与外源化合物的结合。多数情况下,外源化合物与谷胱甘肽的结合会起解毒作用,但也有些化合物需与GSH结合活化。普遍认为谷胱甘肽转移酶是哺乳动物组织内酶介导的外源化合物硫醚氨酸形成的唯一途径,而Kulkarni等^[26]指出HTPLO可催化GSH与依他尼酸(利尿酸, ethacrynic acid, EA)的结合, LOX可能是动物组织中谷胱甘肽结合物生成的替代途径。HTPLO催化依他尼酸谷胱甘肽结合物(glutathione conjugate of ethacrynic acid, EA-SG)形成的活性为 $(4.4 \pm 0.4) \text{ mmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ 蛋白,比人足月胎盘谷胱甘肽转移酶介导的该反应的活性要高2倍。其机理可能与SLO催化EA-SG形成的机理相同^[29],为多步自由基反应:在亚油酸参与下HTPLO氧化GSH生成GS·,GS·直接攻击EA分子中的C=C双键,所形成的C为中心自由基与另一分子GSH反应,最终产生稳定的代谢产物EA-SG。

5 参考文献:

- [1] Hover CG, Kulkarni AP. Human term placental lipoxygenase-mediated *N*-demethylation of phenothiazines and insecticides in the presence of linoleic acid[J]. *Placenta*, 2000, **21**(7):646-653.
- [2] Rees MCP, Dimarzo V, Lopez-Bernal A, Tippins JR, Morris HR, Turnbull AC. Leukotriene release by human fetal membrane, placenta and deciduas in relation to parturition [J]. *J Endocr*, 1988, **118**:497-500.
- [3] Steczko J, Donoho GP, Clemens JC, Dixon JE, Axelrod B. Conserved histidine residues in soybean lipoxygenase: functional consequences of their replacement[J]. *Biochemistry*, 1992, **31**(16):4053-4057.
- [4] Gaffney BJ. Lipoxygenases: structural principles and spectroscopy[J]. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 1996, **25**:431-459.
- [5] Minor W, Steczko J, Bolin JT, Otwinowski Z, Axelrod B. Crystallographic determination of the active site iron and its ligands in soybean lipoxygenase-1[J]. *Biochemistry*, 1993, **32**(25):6320-6323.
- [6] Joseph P, Srinivasan SN, Kulkarni AP. Purification and partial characterization of lipoxygenase with dual catalytic activities from human term placenta[J]. *Biochem J*, 1993, **293**(Pt 1):83-91.
- [7] Datta K, Kulkarni AP. Oxidative metabolism of aflatoxin B₁ by lipoxygenase purified from human term placenta and intrauterine conceptual tissues[J]. *Teratology*, 1994, **50**(4):311-317.
- [8] Roy SK, Kulkarni AP. Isolation and some properties of dioxygenase and co-oxidase activities of adult human liver cytosolic lipoxygenase[J]. *J Biochem Toxicol*, 1996, **11**(4):161-174.
- [9] Hu JA, Kulkarni AP. Lipoxygenase-mediated demethylation of pesticides[J]. *Pestic Biochem Physiol*, 1998, **61**:145-153.
- [10] Kulkarni AP. Lipoxygenase [A]. In: Ioannides C, ed. *Handbook of Enzyme Systems that Metabolise Drugs and Other Xenobiotics* [M]. Chichester, England: John Wiley and Sons Inc, 2000.
- [11] Kulkarni AP. Lipoxygenase - a versatile biocatalyst for biotransformation of endobiotics and xenobiotics[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2001, **58**(12-13):1805-1825.
- [12] Roy P, Kulkarni AP. Oxidation of ascorbic acid by lipoxygenase: effect of selected chemicals[J]. *Food Chem Toxicol*, 1996, **34**(6):563-570.
- [13] Pérez-Gilabert MP, Sánchez-Ferrer A, García-Carmona F. Oxidation of aminopyrine by the hydroperoxidase activity of lipoxygenase: a new proposed mechanism of *N*-demethylation[J]. *Free Radic Biol Med*, 1997, **23**(4):548-555.
- [14] Hu JA, Sajan M, Kulkarni AP. Lipoxygenase-mediated *N*-demethylation of imipramine and related tricyclic antidepressants in the presence of hydrogen peroxide[J]. *Int J Toxicol*, 1999, **18**:251-257.
- [15] Moscioni DA, Engel JL, Casida JE. Kynurenine formamidase inhibition as a possible mechanism for certain teratogenic effects of organophosphorus and methylcarbamate insecticides in chicken embryos [J]. *Biochem Pharmacol*, 1977, **26**(23):2251-2258.
- [16] Hover CG, Kulkarni AP. Lipoxygenase-mediated hydrogen peroxide-dependent *N*-demethylation of *N,N*-dimethylaniline and related compounds[J]. *Chem Biol Interact*, 2000, **124**(3):191-203.
- [17] Slone D, Siskind V, Heinonen OP, Manson RR, Kaufman DW, Shapiro S. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight and intelligence quotient score[J]. *Am Obstet Gynecol*, 1977, **128**(5):486-488.
- [18] Hover CG, Kulkarni AP. Hydroperoxide specificity of plant

- and human tissue lipoxygenase: an *in vitro* evaluation using *N*-demethylation of phenothiazines [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, **1475**(3):256 – 264.
- [19] Kulkarni AP. Role of biotransformation in conceptual toxicity of drugs and other chemicals[J]. *Curr Pharm Des*, 2001, **7**(9):833 – 857.
- [20] Byczkowski JZ, Kulkarni AP. Lipoxygenase-catalyzed epoxidation of benzo (a) pyrene-7, 8-dihydrodiol [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989, **159**(3):1199 – 1205.
- [21] Joseph P, Srinivasan SN, Byczkowski JZ, Kulkarni AP. Bioactivation of benzo (a) pyrene-7, 8-dihydrodiol catalyzed by lipoxygenase purified from human term placenta and conceptual tissues[J]. *Reprod Toxicol*, 1994, **8**(4):307 – 313.
- [22] Datta K, Kulkarni AP. Co-oxidation of all-*trans* retinal acetate by human term placental lipoxygenase and soybean lipoxygenase [J]. *Reprod Toxicol*, 1996, **10**(2):105 – 112.
- [23] Mochizuki M, Mauro T, Masuko K, Ohtsu T. Effect of smoking on fetoplacental-maternal system during pregnancy [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1984, **149**(4):413 – 420.
- [24] Datta K, Sherblom PM, Kulkarni AP. Co-oxidative metabolism of 4-aminobiphenyl by lipoxygenase from soybean and human term placenta [J]. *Drug Metab Dispos*, 1997, **25**(2):196 – 205.
- [25] Kulkarni AP, Cook DC. Hydroperoxidase activity of lipoxygenase: a potential pathway for xenobiotic metabolism in the presence of linoleic acid [J]. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 1988, **61**(3):305 – 314.
- [26] Kulkarni AP, Sajan MP. Lipoxygenase-another pathway for glutathione conjugation of xenobiotics: a study with human term placental lipoxygenase and ethacrynic acid [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1999, **371**(2):220 – 227.
- [27] Roy P, Sajan MP, Kulkarni AP. Lipoxygenase-mediated glutathione oxidation and superoxide generation [J]. *J Biochem Toxicol*, 1995, **10**(2):111 – 120.
- [28] Hu JA, Kulkarni AP. Metabolic fate of Chemical Mixtures. I. “Shuttle oxidant” effect of lipoxygenase-generated radical of chlorpromazine and related phenothiazines on the oxidation of benzidine and other xenobiotics [J]. *Teratog Carcinog Mutagen*, 2000, **20**(4):195 – 208.
- [29] Kulkarni AP, Sajan MP. A novel mechanism of glutathione conjugate formation by lipoxygenase: a study with ethacrynic acid [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1997, **143**(1):179 – 188.

Human term placental lipoxygenase and its metabolic activity towards xenobiotics

HUANG Yun, HU Jian-An

(Department of Industrial Hygiene and Occupational Medicine, College of Public Health, Central South University, Changsha 410078, China)

Abstract: Lipoxygenases (LOX) are a group of nonheme Fe-containing proteins. LOX exhibit co-oxidase activity toward xenobiotics in the presence of polyunsaturated fatty acid (PUFA) or some other chemicals, in addition to catalyzing the stereospecific dioxygenation of PUFA. Human term placental lipoxygenase (HTPLO) isolated and purified by affinity chromatography can mediate the co-oxidation of xenobiotics. The major reactions include dealkylation, epoxidation, sulfoxidation, *etc.* LOX can also mediate the interaction between xenobiotics, which lead to an increase in their toxicity and a loss of the efficacy of the drug. Due

to the extremely low or undetectable content of cytochrome P450 and prostaglandin synthase in the placenta, HTPLO was regarded as an important enzyme, which is responsible for the oxidative metabolism of transplacental poisons including the activation of carcinogen. Previous studies of LOX usually were carried out by non-cell system *in vitro*, thus further studies of the co-oxidation activity of HTPLO in cell system or *in vivo* is necessary to confirm this action in organism.

Key words: placenta; lipoxygenase; xenobiotics; co-oxidation