

第二章环境化学物的生物转运与生物转化

§ 2-3 生物转化

生物转化的定义(biotransformation) :

生物转化毒性的两重性:

生物转化的连续性:

生物转化过程: 肝脏代谢过程; 肝外代谢过程

一、生物转化的反应类型

外源化学物的生物转化过程主要包括4种类型的反应：氧化、还原、水解和结合。

Phase I reaction: 氧化、还原和水解反应是外源化学物经历的第一阶段的反应；

Phase II reaction: 外源化学物经过结合反应后，再排出体外。

表2-1 生物转化反应的一般类型

反应类型	反应性质	细胞内酶的主要定位		
第一相反应	氧化	羟化反应	微粒体	
		脱烷基反应	微粒体	
		环氧化反应	微粒体	
		脱硫反应	微粒体	
		脱卤反应	微粒体	
		醇氧化反应	胞液为主、微粒体少量	
	还原	醛氧化反应	胞液、线粒体	
		脱氨反应	微粒体、线粒体	
	第二相反应	还原	醛还原反应	胞液
			偶氮还原反应	微粒体
水解		硝基还原反应	微粒体、胞液	
		酯水解反应	微粒体、胞液	
第二相反应	结合	酰胺水解反应	微粒体、胞液	
		葡萄糖醛酸结合	微粒体	
		甘氨酸结合	线粒体	
		乙酰化反应	胞液	
		甲基化反应	胞液	
		谷胱甘肽结合	胞液	
	硫酸结合	胞液		

(一)、氧化反应

分类：氧化可分为**微粒体**混合功能氧化酶系催化、**非微粒体**混合功能氧化酶催化的两种氧化反应。

1.微粒体混合功能氧化酶系(*microsomal mixed function oxidase system, MFOS*), 又称为混合功能氧化酶或微粒体单加氧酶, 可简称为单氧酶。在这一过程中还需要**NADPH**提供电子, 使**细胞色素P-450**还原, 并与底物形成复合物, 才能完成这一反应过程。

混合功能氧化酶：

许多外来化合物都可经混合功能氧化酶催化，加氧形成各种羟化物。羟化物将进一步分解，形成各种产物，因此氧化反应可能有下列各种类型：

(1)脂肪族羟化：亦称脂肪族氧化，是脂肪族化合物侧链(R)末端倒数第一个或第二个碳原子发生氧化，并形成羟基。



(2) 芳香族羟化:

反 应 通 式	底 物 举 例
$\text{RC}_6\text{H}_5 \xrightarrow{(\text{O})} \text{RC}_6\text{H}_4\text{OH}$	苯、苯胺、萘、3,4-苯并芘、 黄曲霉毒素等

(3) 环氧化反应:

例如苯并(a)芘形成环氧化物后，可与细胞生物大分子发生共价结合，诱发突变以及癌肿形成。



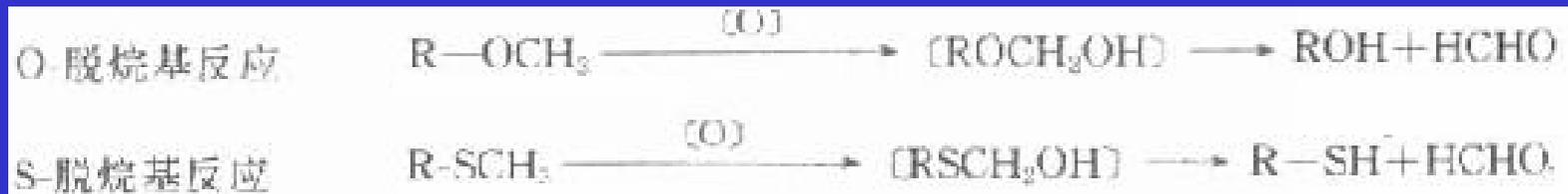
(4) N-脱烷基反应:

氨基甲酸酯类杀虫剂，例如西维因、致癌物偶氮色素奶油黄和二甲基亚硝酸胺皆可发生此种反应。二甲基亚硝酸胺也可在进行N-脱烷基后，形成自由甲基[CH₃⁺]，可使细胞核内核酸分子上的鸟嘌呤甲基化（或称烷基化）诱发突变或致癌。

反应通式	底物举例
$\begin{array}{l} \text{R-NHCH}_3 \\ \text{RNH}_2 + \text{HCHO} \end{array} \xrightarrow{[O]} \text{[RNHCH}_2\text{OH]} \rightarrow$	二甲基亚硝酸胺、奶油黄

(5) O-脱烷基和S-脱烷基反应：与N-脱烷基反应相似，但氧化后脱去氧原子或硫原子相连的烷基。

O-脱烷基可发生于对硝基茴香醚，后者经微粒体混合功能氧化酶催化后，测定所形成对硝基酚含量，可代表混合功能氧化酶活力。



(6) 脱氨基反应：伯胺类化学物在邻近氮原子的碳原子上进行氧化，脱去氨基，形成醛类化合物：



(7) N-羟化反应:

羟化在N原子上进行，例如苯胺、致癌物2-乙酰氨基芴都可发生。苯胺经N-羟化反应形成N-羟基苯胺，可使血红蛋白氧化成为高铁血红蛋白。

(8) 烷基金属脱烷基反应:

四乙基铅可在混合功能氧化酶催化下，脱去一个烷基，形成三乙基铅。借此，四乙基铅可在机体内表现毒作用。

(9) S-氧化反应: 多发生在硫醚类化合物, 代谢产物为亚砷, 并可继续氧化成砷。

(10) 脱硫反应: 在许多有机磷化合物经常发生脱硫反应, 在这一反应中, 硫原子被氧化成硫酸根脱落。如对硫磷氧化脱硫成对氧磷, 毒性增强。

(11) 氧化脱卤: 卤代烃类化合物可先形成不稳定的中间代谢产物 (即卤代醇类化合物), 再脱去卤族元素。



2. 非微粒体酶催化的氧化反应: 该类反应主要催化具有醇、醛、酮功能基团的外源化学物的氧化反应。

(1) 醇脱氢酶

(2) 醛脱氢酶

(3) 胺氧化酶

3. 前列腺素生物合成过程中的共氧化作用 (p30-31)

共氧化

Phase I reactions

- **Oxidation: two kinds of enzymes**
 - Cytochrome P-450: in the endoplasmic reticulum, also known as microsomal, mixed-function oxidases (MFO)
 - NADPH dependent cytochrome P-450 reductase: mitochondrial membrane
 - **Representative reaction:**



where S is substrate

A: microsomal oxidation

- Aliphatic oxidation includes the oxidation of the aliphatic side chains of aromatic chemical
- Aromatic hydroxylation involves epoxide intermediate metabolites
- Epoxidation/环氧化作用
- Oxidative deamination氧化脱氨
- N-dealkylation
- O-dealkylation

- S-dealkylation
- N-oxidation
- N-hydroxylation
- P-oxidation
- Sulfoxilation
- Desulfuration

B: nonmicrosomal oxidations: mitochondria, cytosol and nuclei

- Amine oxidation: monoamine oxidase in the mitochondria and diamine oxidase in cytoplama
- Alcohol and aldehyde dehydrogenases

Enzymes in the Oxidation

- Alcohol dehydrogenase
- Aldehyde dehydrogenase
- Cytochrome P450

Alcohol dehydrogenase (ADH)

- Function: oxidizing alcohol to aldehyde
- Location: cytosol in liver, kidney, lung, gastric mucosa
- Human: dimer of two 40-kD subunits
- 6 subunits (α , β , γ , π , χ , σ or μ) encoded by 6 different gene loci (ADH1 to ADH6)
- Four classes:
 - Class I: ADH1, 2, 3
 - Class II: ADH4
 - Class III: ADH5
 - Class IV: ADH6

Functions of 4 classes of ADH

- Class I: ADH1, 2, 3
 - isozymes
 - Oxidation of ethanol and smaller aliphatic alcohols
 - Liver and adrenals
- Class II: ADH4
 - Larger aliphatic and aromatic alcohols, not oxidizing ethanol and methanol,
 - Liver, and stomach

Functions of 4 classes of ADH

- Class III: ADH5
 - Oxidation of long-chain aliphatic and aromatic alcohols
 - Same as aldehyde dehydrogenase, detoxifying formaldehyde
 - Ubiquitous,
- Class IV: ADH6
 - Retinol
 - Not in liver, but in stomach and GI

课下讨论话题

- 生活废水中表面活性剂类污染物的来源与危害