

第二章环境化学物的生物转运与生物转化

§ 2-3 生物转化

二、还原反应

发生还原反应的条件：

- (1). 还原性化学物或代谢物在组织细胞中形成还原性环境；
- (2). 外源性化学物在生物转化过程中存在接受电子的可能性；
- (3). 氧化反应的拟反应即是还原反应

还原反应的类型:

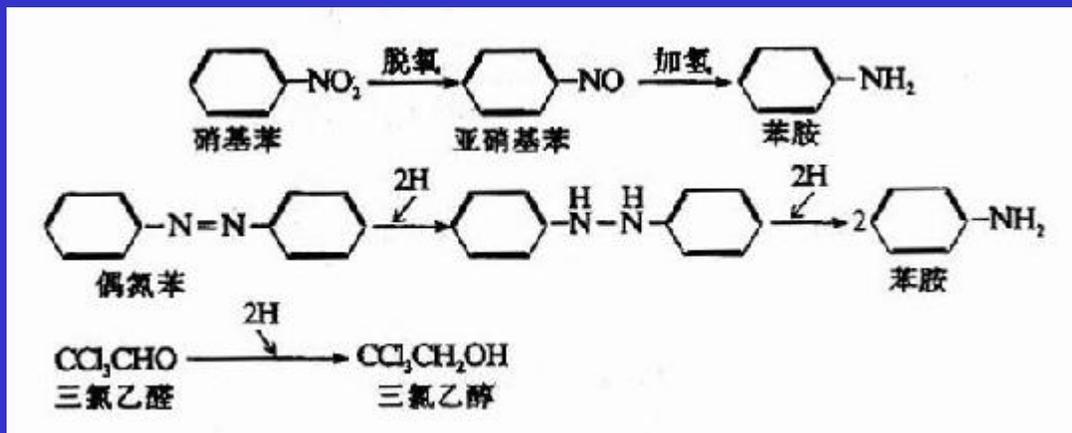
1. 羰基还原反应

2. 含氮基团的还原反应

(1) 硝基还原反应

(2) 偶氮还原反应

(3) N-氧化物还原反应



3. 含硫基团的还原反应

4. 含卤素基团的还原反应

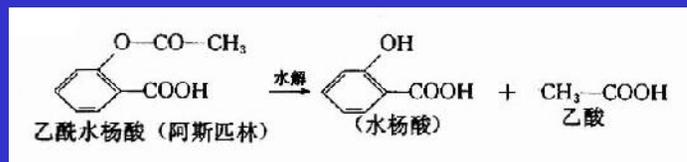
5. 无机化合物还原

三、水解反应

在水解酶的催化下，化学物与水发生化学反应而引起化学物分解的反应。

反应类型：

1. 酯类水解反应



2. 酰胺类水解反应

3. 水解脱卤反应

4. 环氧化物的水化反应:指含有不饱和双键和三键的化合物在相应的酶和催化剂作用下，与水分子化合的反应称为水化反应。

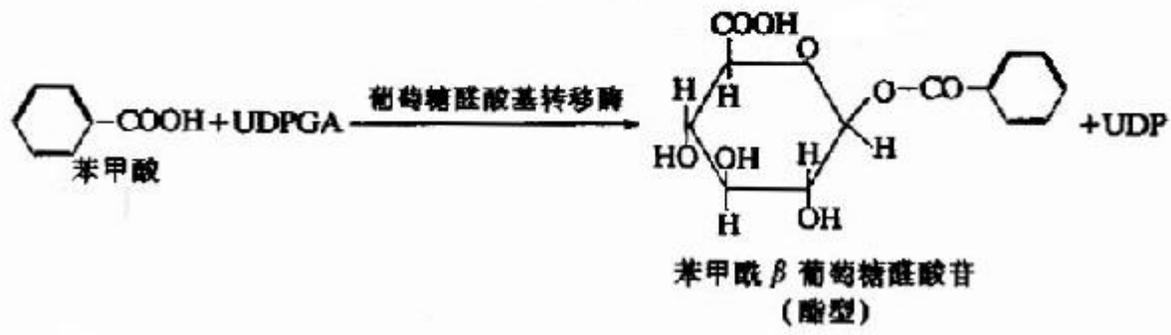
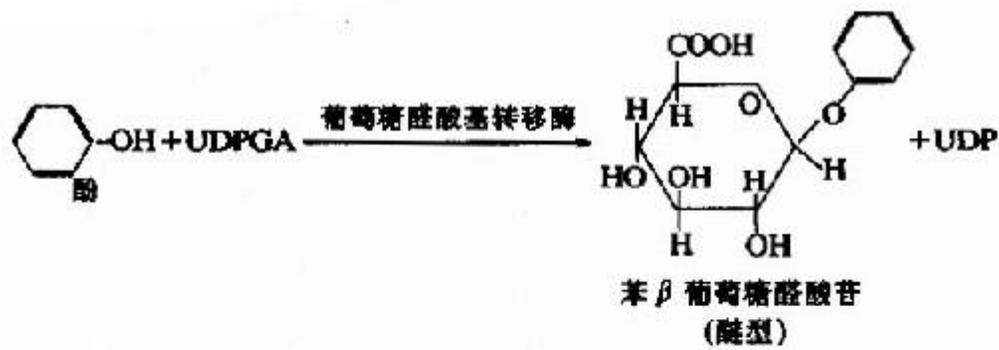
四、结合反应/Conjugation reaction

进入机体的外源化学物在代谢过程中与某些其他内源性化学物或基团发生的生物结合反应。

根据结合反应的机理，可将结合反应分成以下几种类型：

1.葡萄糖醛酸结合可能是最常见的结合反应，主要是外来化合物及其代谢物与葡萄糖醛酸结合。

葡萄糖醛酸必须为内源性代谢产物，直接由体外输入者不能进行结合反应。



葡萄糖醛酸的结合反应

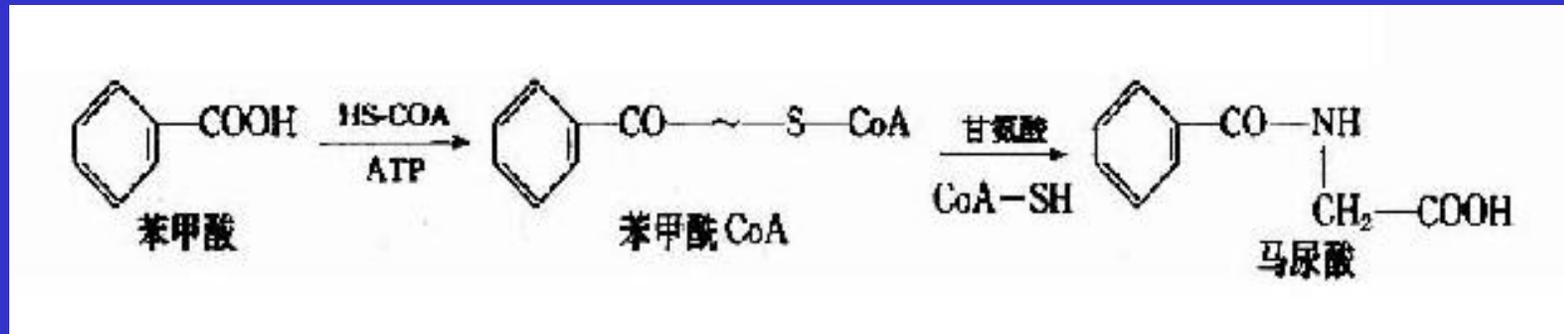
2. 硫酸结合外来化合物及其代谢物中的醇类、酚类或胺类化合物可与硫酸结合，形成硫酸酯。

在一般情况下，通过硫酸结合反应可使外来化合物原有毒性降低或丧失。但有些外来化合物经硫酸结合反应后，其毒性反而较高。例如属于芳香胺类的一种致癌物2-乙酰氨基苊（简称FAA或AAF）在体内经N-羟化反应，形成N-羟基-2-乙酰氨基苊后，其羟基可与硫酸结合，形成硫酸酯。此种AAF硫酸酯具有强致癌性，较AAF本身致癌性强。在大鼠、小鼠和狗都有此种反应发生。但有些动物肝内缺乏硫酸转移酶，无法形成硫酸酯。



3. 谷胱甘肽结合机体内有毒金属和环氧化物能与谷胱甘肽结合而被解毒。

4. 甘氨酸结合有些含有羧基的外来化合物，例如有机酸可与氨基酸结合。



6. 甲基结合生物胺类在体内与甲基结合的反应，也称甲基化。

甲基来自蛋氨酸，蛋氨酸的甲基经ATP活化，成为S-腺苷蛋氨酸，再经甲基转移酶催化，使生物胺类与甲基结合而被解毒排泄。在外来化合物解毒中，甲基结合并不占重要地位。

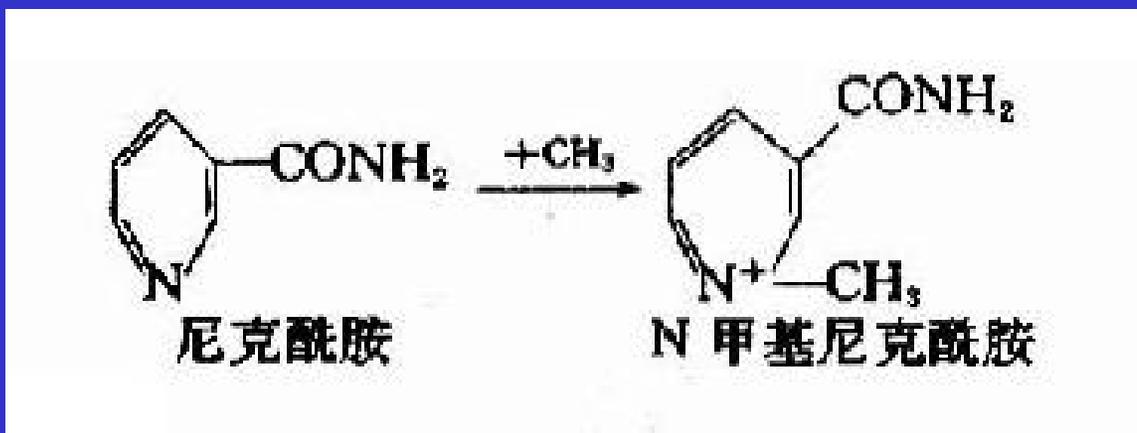


表2-3 结合反应的主要类型

结合反应	结合基团的直接供体	酶类	酶定位	底物类型
葡萄糖醛酸结合	尿苷二磷酸葡萄糖醛酸(UDPGA)	葡萄糖醛酸基转移酶	微粒体	酚、醇、羧酸、胺、羟胺、磺胺、巯基化合物等
硫酸结合	3'-磷酸腺苷-5'-磷酸硫酸(PAPS)	硫酸转移酶	胞液	醇、酚、芳香胺类
乙酰基结合	乙酰辅酶A	乙酰基转移酶	胞液	芳香胺、胺类、氨基酸
甘氨酸酰基结合	甘氨酸(Gly)	酰基转移酶	线粒体	酰基CoA(如苯甲酰CoA)
甲基结合	S-腺苷蛋氨酸(SAM)	甲基转移酶	胞液	生物胺、吡啶喹啉、异吡唑等
谷胱甘肽结合	谷胱甘肽(GSH)	谷胱甘肽-S-转移酶	胞液	卤化有机物、环氧化物、溴酚酞、胰岛素等
水化	H ₂ O	环氧水化酶	微粒体	不稳定的环氧化物(如环氧萘)

二、影响生物转化的因素

(一) 物种差异和个体差异

Eg.:

同一外来化合物生物转化的速度在不同动物可以有较大差异，例如苯胺在小鼠体内生物半减期为**35**分钟，狗为**167**分钟。同一外来化合物在不同物种动物体内的代谢情况可以完全不同。如前所述，**N-2-乙酰氨基苄**在大鼠、小鼠和狗体内可进行**N-羟化**并再与硫酸结合成为硫酸酯，呈现强烈致癌作用；而在豚鼠体内一般不发生**N-羟化**，因此，不能结合成为硫酸酯，也无致癌作用或致癌作用极弱。

(二) 外来化合物代谢酶的抑制和诱导

1. 抑制一种外来化合物的生物转化可受到另一种化合物的抑制，此种抑制与催化生物转化的酶类有关。

2. 诱导有些外来化合物可使某些代谢过程催化酶系活力增强或酶的含量增加，此种现象称为酶的诱导。

(三) 代谢饱和状态

一种外来化合物在机体代谢的饱和状态对其代谢情况有相当的影响，并因此影响其毒性作用。例如溴化苯在体内首先转化成为具有肝脏毒作用的溴化苯环氧化物；如果输入剂量较小，约有75%的溴化苯环氧化物可转变成为谷胱甘肽结合物，并以溴苯基硫醚氨酸的形式排出；但如输入较大剂量，则仅有45%可按上述形式排泄。当剂量过大时，因谷胱甘肽的量不足，甚至出现谷胱甘肽耗竭，结合反应有所降低，因而未经结合的溴苯环氧化物与DNA或RNA以及蛋白质的反应增强，呈现毒性作用。

(四) 其它影响因素

主要表现在年龄与性别和营养状况。

上述酶活力降低，可能造成外来化合物转化过程减弱或减慢。

Enzymes in hydrolysis

- Hydrolyzing enzymes
- carboxylic acid esters, amides, thioesters:
Carboxylesterases in serum and tissues;
and true cholinesterases in red blood cell
membrane and
Pseudocholinesterases(butyrylcholinesterases) in serum
- Peptidases
- Epoxide hydrolases

Carboxylesterases

- Catalyzing the cleavage of ester bond
- Size: about 60 kD glycoprotein
- Active site: serine or cysteine residue
- Distribution:
 - Various tissues: serum, liver
 - Subcellular: Endoplasmic reticulum, lysosomes, cytosol,

- Functions

- In the serum, it determines the duration and site of action of drugs, eg., procaine used as local anesthetic while procainamide as cure for arrhythmia
- Limiting toxicity of organophosphates to the nerves, eg., organophosphates that can bind acetylcholine
 - Correlation between esterase activity and toxicity of organophosphates
- Activation of prodrugs, eg., lovastatin to lovastatin B-hydroxyacid, lowering the cholesterol level

Peptidases

- Cleaving peptide
- Aminopeptidase: N-end
- Carboxylpeptidase: C-end
- Endopeptidases: internal site, eg., trypsin at the lysine or arginine
- Active site: serine or cysteine residue
- Functions:
 - Peptide hormones, growth factors, antibodies

Enzymes in reduction

Carbonyl reductase

- Function: reducing aldehydes and ketones to alcohols,
 - eg., haloperidol to reduced haloperidol;
 - chloral hydrate to trichloroethanol (also can be reduced by alcohol dehydrogenase)
- Form of existence:
 - monomer, NADPH-dependent
 - Blood plasma
 - Cytosol of liver, kidney, brain, etc
 - Liver: mainly in cytosol but also microsomal fraction

Phase II biotransformation

- Phase II: glucuronidation, sulfonation, acetylation, methylation, conjugation with glutathione and amino acids
 - Greatly increasing hydrophilicities

Glucuronidation

- Most common and important type
- Discovered in mammals except the feline family (cats, lynxes, lions, etc)
- Distribution: in the endoplasmic reticulum of liver, kidney, skin, brain, spleen, nasal mucosa
- Enzyme: UDP-glucuronosyl transferases (UGTs)
- Cofactor: uridine disphosphate-glucuronic

- Aglycones: parent compounds, not the glucuronic acid
- Site of action on the aglycone: electron-rich nucleophilic heteroatom (O, N, S)
 - Aliphatic alcohols and phenols (O-glucuronide ethers, eg., naphthol)
 - Carboxylic acids (O-glucuronic esters, eg., bilirubin)
 - Aromatic and aliphatic amines (N-glucuronides, eg., aniline)
 - Free sulfhydryl groups (S-glucuronides, eg., thiophenol)

Excretion of glucuronides

- More polar
- More soluble
- Ionized at body pH
- Active transport system
- Production and transport of glucuronic acid (see P198)
 - Produced in cytoplasm
 - Used in the endoplasmic reticulum

- Glucuronic acid availability and saturation issues, eg., metabolism of aspirin and acetaminophen
 - Saturation
 - Reduced by diethyl ether, galactosamine
- Glucuronidation as bioactivation
 - Aromatic amines causing bladder cancer, 2-aminonaphthalene and 4-aminobiphenyl to be glucuronidated and hydrolyzed in the acidic urine to form N-hydroxyaromatic amine

思考题：

- 1 混合功能氧化酶
- 2 生物转化
- 3 混合功能氧化酶催化的氧化反应的类型有哪些？
- 4 生物转化过程中氧化反应的类型有哪些？

作业题：

- 2 影响生物转化的因素有那些？