
聲明

本檔案之內容僅供下載人自學或推廣化學教育之非營利目的使用。並請於使用時註明出處。

[如本頁取材自○○○教授演講內容]。



化學原料及溶劑之毒性與代謝

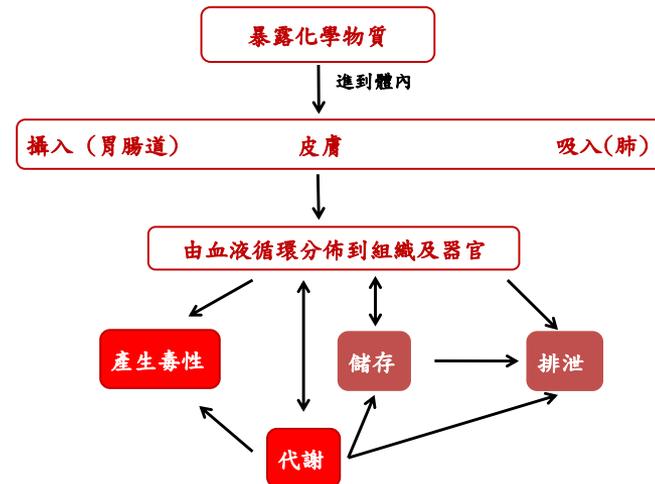
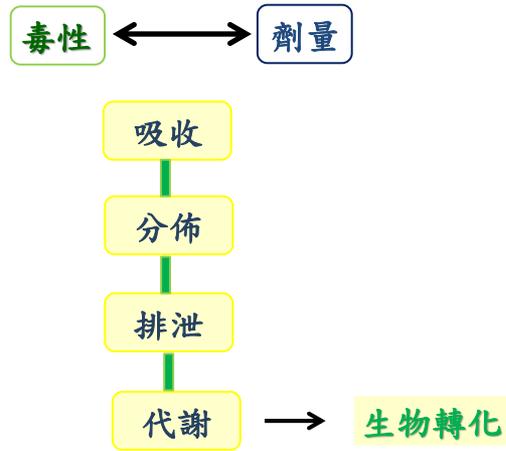
主要資料來源:
基礎毒理學, 劉宗榮, 康照洲, 郭明良, 翁祖輝 編譯, 藝軒圖書出版社 (原著: Basic Toxicology, Frank C. Lu)
A Text Book of Modern Toxicology, Ernest Hodgson and Patricia E. Levi, Appleton & Lange, Connecticut.

30th Nov. 2012, NCKU

- Paracelsus提出“沒有任何物質本身就是毒物，而是劑量使它變成毒物，劑量多寡決定它是毒物或良藥”



Wiki

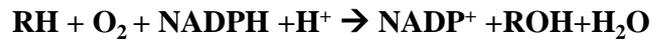


生物轉化機轉分為兩大類：

- 一期 (Phase I) 反應，包括氧化、還原及水解反應。
- 二期 (Phase II) 反應：即生物結合反應，指毒物或其代謝物，與一種內生性代謝物，經結合反應形成的化合物（結合物）。

生物活化作用：在某些情況下，代謝物反比原始化合物更具毒性

氧化反應



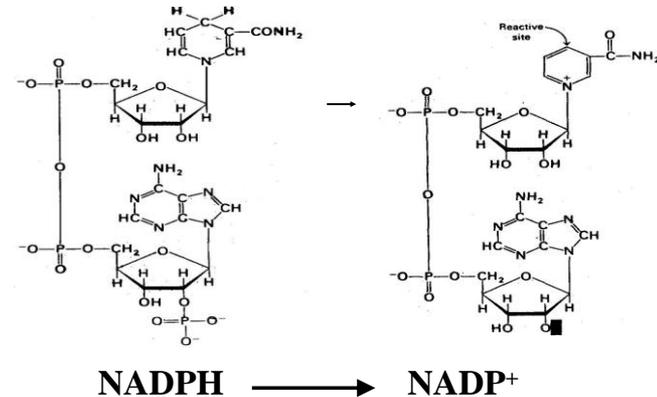
NADPH: Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

二、一期 (Phase I) 反應

(一) 氧化

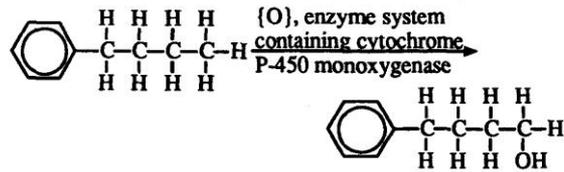
酵素催化進行氧化反應

- 微粒體多功能氧化酵素：
ex. 細胞色素 (cytochrome) P450 酵素
- 非微粒體氧化還原酵素

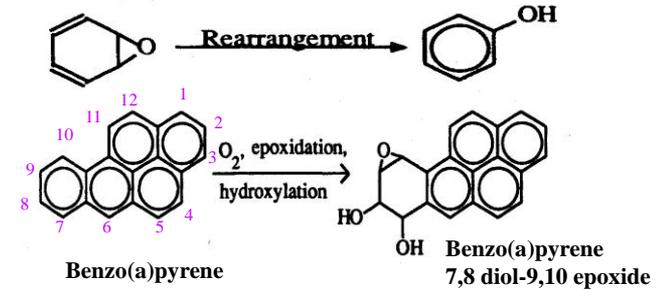


A. 微粒體氧化反應

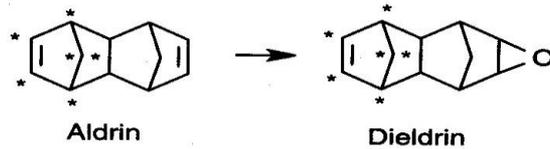
1. 脂氧化為芳香族化合物之脂側鏈的氧化反應



2. 芳香族之環化反應常會產生環氧化物(epoxide)的中間產物

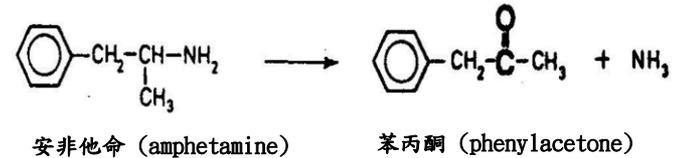


- 3. 環氧化反應 (Epoxidation)
阿特靈(aldrin) → 地特靈(diieldrin)



* = Cl

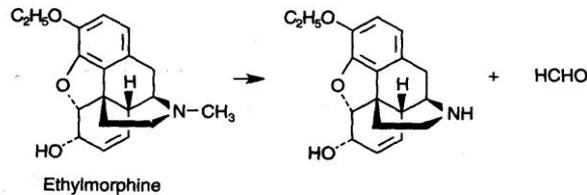
4. 氧化脫氨作用(Oxidative deamination)



安非他命 (amphetamine)

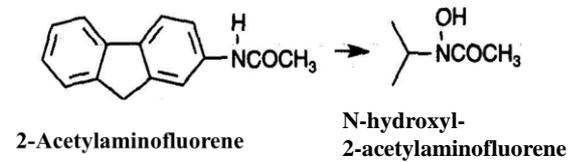
苯丙酮 (phenylacetone)

5. N-脫烷基作用 (N-dealkylation)
6. O-脫烷基作用 (O-dealkylation)
7. S-脫烷基作用

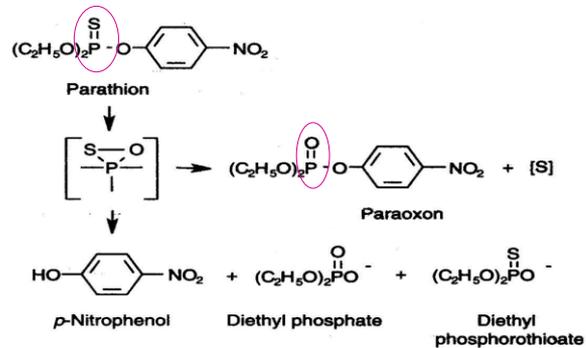


8. N-氧化反應
9. P-氧化反應
10. S-氧化反應 (Sulfoxidation)

Hydroxylamine formation

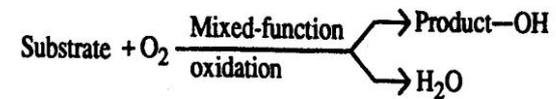


11. 脫硫作用 (Desulfuration)



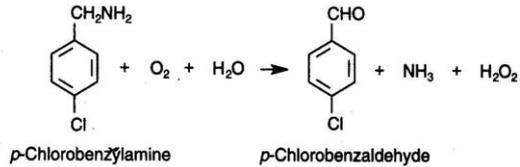
B. 非微粒體氧化

- 許多毒物的氧化也可由其他**非微粒體氧化還原酵素** (nonmicrosomal oxidoreductase) 所催化。

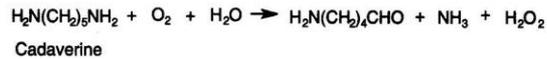


1. 胺類氧化反應：

a. Monoamine oxidase 單胺氧化酵素



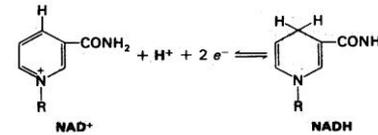
b. Diamine oxidase 二胺氧化酵素



2. 醇及醛脫氫作用分別由乙醇脫氫酵素及醛脫氫酵素(dehydrogenase)所催化



Alcohol → Aldehyde → Acid



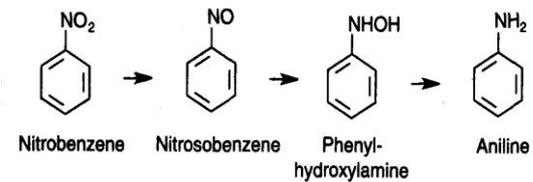
(二) 還原

還原酵素(reductases)在哺乳動物組織中不明顯，腸內菌中卻有較高的活性。

A. 微粒體還原

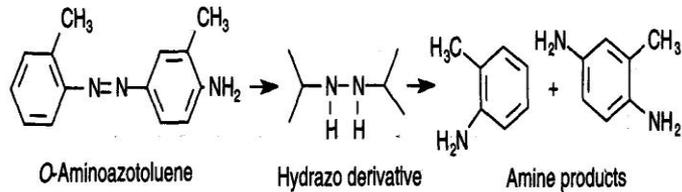
1. 硝基 (Nitro) 還原反應

a. Nitro reduction



2. 偶氮 (Azo) 還原反應

Azo reduction

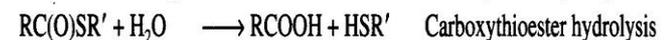
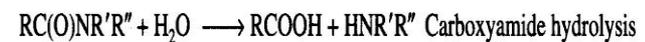
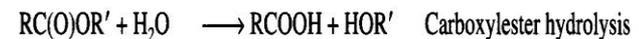


(三) 水解

- 許多毒物含有**酯鍵**而易水解。這些化合物包括**酯類**、**醯胺**及**磷酸鹽**化合物。酯酶通常存在於細胞之**可溶性部份**並可分為**四大類**

B. 非微粒體還原: 可經由**乙醇脫氫酶**作用之**逆反應**而發生

1. 芳香酯酶 (Arylesterases) : 可水解芳香族酯類
2. 羧酸酯酶 (Carboxylesterases) : 可水解脂肪族酯類
3. 膽鹼酯酶 (Cholinesterases) : 可水解醇部份為膽鹼之酯類
4. 乙醯酯酶 (Acetylerases) : 可水解酸部份為醋酸之酯類



三、二期(Phase II)反應 (結合反應)

二期反應中有多種內生性代謝產物參與並與毒物或其代謝物形成結合物，這些結化合物通常水溶性較大而且較容易被排泄。

(一) 尿甘酸化物(Glucuronide)的形成

- 這是最常見也是最重要的**結合反應**
負責催化此反應的酵素為尿甘二磷酸葡萄糖醛酸基轉移酵素 [**uridine diphosphate (UDP) glucuronyl transferase**]
而尿甘二磷酸葡萄糖酸(UDPGA, uridine-5'-diphospho- α -D-glucuronic acid)為其**coenzyme** (or called **co-factor**)

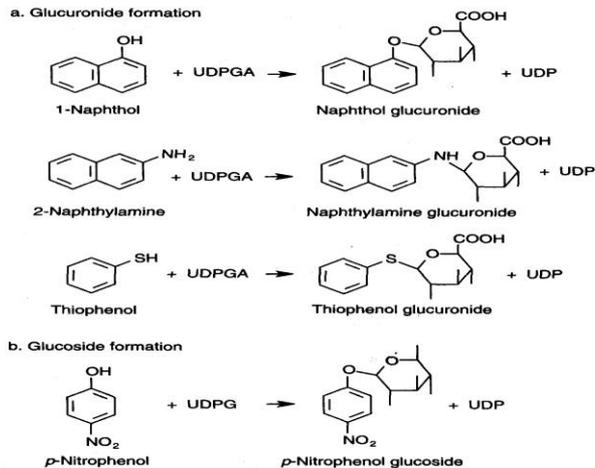
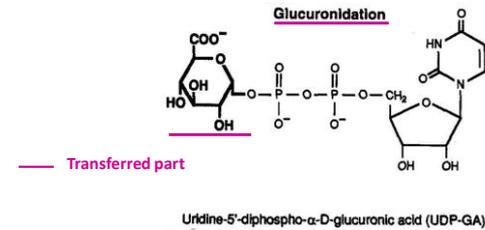
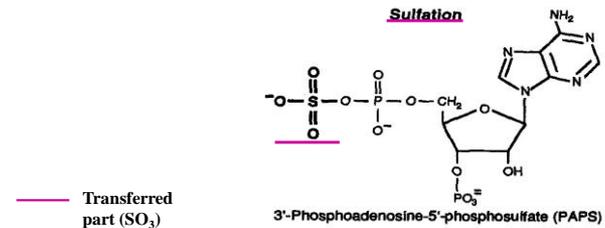
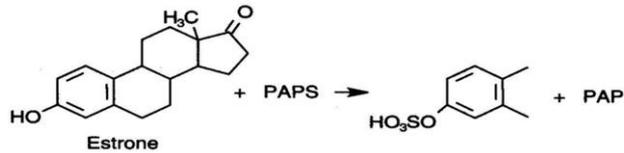
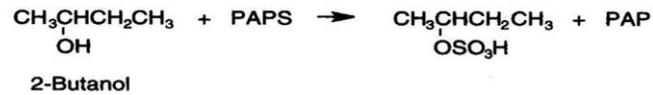


Figure 3.16. Glycoside formation.

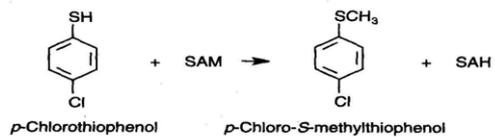
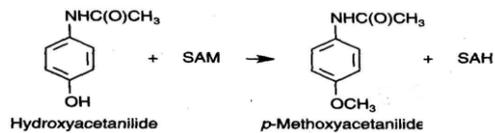
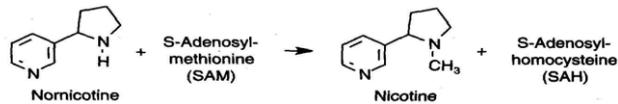
(二) 硫酸鹽之結合反應

- 此反應由**轉硫酵素(S-transferase)**催化
- 3'-酸腺甘-5'-磷醯硫酸(3'-phosphoadenosine-5'-phospho-sulfate, **PAPS**)為其**coenzyme**





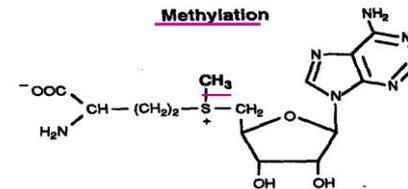
Sulfate ester formation



Methyl transferase reactions

(三) 甲基化反應

- 此反應由甲基轉移酵素(**methyl-transferase**)催化
- coenzyme**是S-腺甘甲硫氨酸 (**SAM**, S-adenosylmethionine)

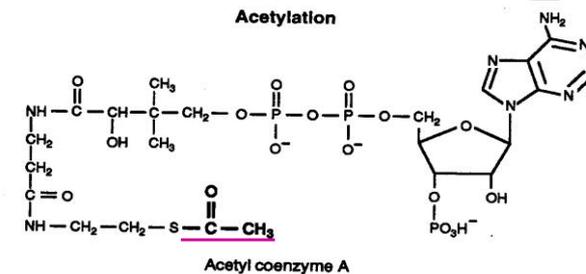


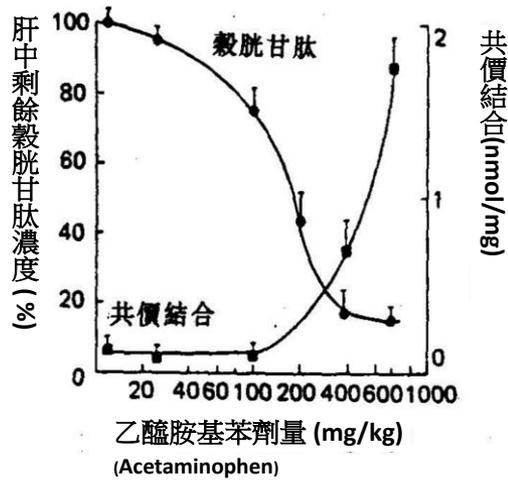
— Transferred part: -CH₃

S-Adenosylmethionine (SAM)

(四) 乙醯化反應

- 參與反應之酵素為N-乙醯基轉移西每酵素 (**N-acetyltransferases**)
- coenzyme是乙醯輔西每A(Acetyl coenzyme A, co A)



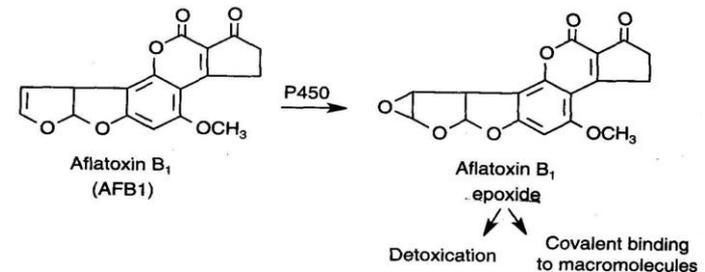


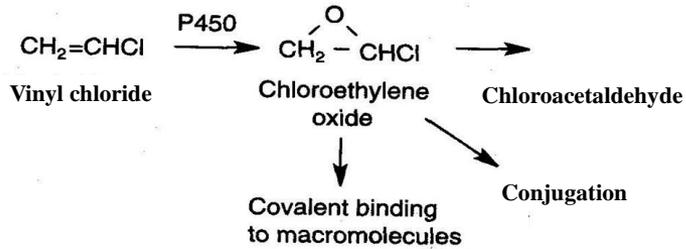
生物活化作用

- 某些化學性質穩定的化合物可轉變成化學反應性強的代謝物

(一) 環氧化物的形成

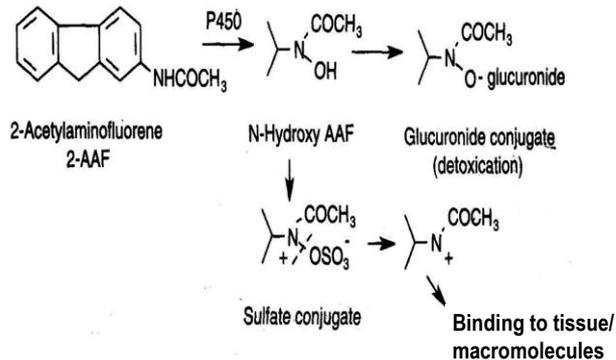
- 許多芳香族化合物均可被微粒體的多功能氧化酵素轉化成**環氧化物 (epoxide)**
- 生物活化作用主要發生在肝臟，所產生的**反應性代謝物**藉著與組織大分子結合而引發**毒性**
 - 包括**壞死及致癌**





(二) N-羥化 (hydroxylation) 反應

許多組織的微粒體酵素可使多種化學物進行N-羥化 (hydroxylation) 反應，N-羥化代謝物可藉著與組織共價結合而致癌或造成組織壞死。



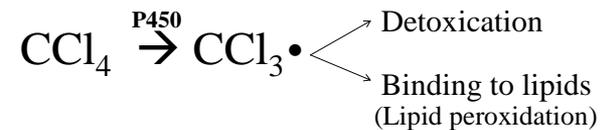
Phase I reaction: N-hydroxylation

Phase II reaction: conjugation

(reactive intermediate / detoxication reaction)

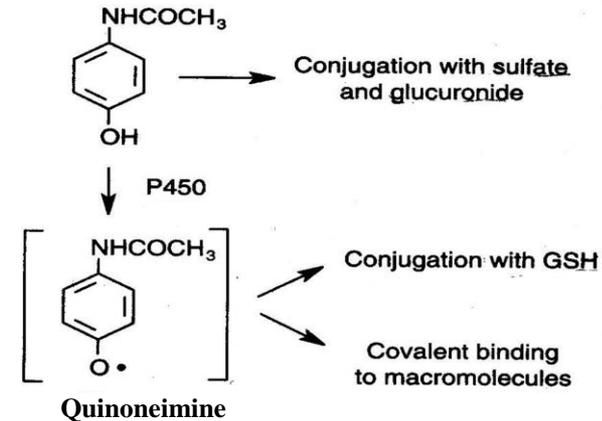
(三) 自由基 (radical) 與過氧化物 (peroxide) 之生成

- 一些含有鹵素的化合物在經過代謝後會形成自由基
 - 例如四氯化碳可形成三氯甲基自由基，此自由基會造成多未飽和脂質的過氧化並可與蛋白質及未飽和脂質成共價結合。



Acetaminophen (普拿疼)

- 正常劑量下沒有太多安全考量，高劑量可能導致肝毒性
- 代謝途徑
 - 增加水溶性進行二期反應 (Phase II) 以利排出體外
 - 和 sulfate 或 glucuronic acid 結合
 - 少量進行一期反應 (Phase I) (Cytochrome p450 催化進行)
 - Form reactive intermediate, a **quinoneimine**



Formation of reactive metabolite from acetaminophen

生物轉化作用的複雜性

- 毒物通常可經過數種形態的生物轉化而產生多種代謝物及結合物
- 毒物之各類型生物轉化的重要性與宿主、環境、化學因素及毒物劑量有極大的關係
- 因為不同生物轉化過程所產生之代謝物在作用上通常有顯著的差異，所以化學物質的毒性會隨著這些因素而改變
- 毒物也可在一個器官被轉化成穩定的代謝中產物後，再被運送至另一個器官代謝成最終的具毒性代謝物

結語

- 人的代謝系統可幫助將化學物代謝排出體外，但是代謝過程中可能產生活性代謝物造成毒性產生。
- 如果暴露太多外來物，幫助體內代謝清除外來物至體外的酵素及co-enzyme可能會因為體內存量不足導致來不急排毒，也會導致不良效應。
- 因此保護自己儘量減少暴露化學物質，是最好的策略。