

细胞色素 p450

October 2006 Molecule of the Month by David Goodsell

译者：路 晓（农科院特产所）

黄雅敏（农科院作物所）

关键词： 单加氧酶活性； 药物代谢过程； 氧化还原； 代谢解毒

引言

如果你通过服用药物来抑制你的头痛，你会发现药物的作用在几个小时之内慢慢消失。这是因为你有一个强大的解毒系统，这个系统能够发现体内异常的化学物质并将其排出体外，比如药物。这个系统可以对抗我们吃到的和呼吸到的各种异常的化学物质，包括药物、植物中的有毒化合物、烹饪过程中形成的致癌物质和环境污染物。细胞色素 p450 酶系是我们防御机制中的第一道防线。

加氧功能

细胞色素 p450 酶系能够发现异常的分子并在其上添加氧原子。在大多数情况下，这样做的效果是使异物分子更易溶于水，这样，它们更容易被排出体外。增加的氧分子还为其他解毒酶的进一步修改并破坏这些有毒分子提供了准备。添加氧是一个棘手的化学问题，但是细胞色素 p450 酶系可以通过使用一个强大的分子工具来完成这个反应：血红素中的一个铁原子(稍后将做详细介绍)。

细胞色素 p450 普遍存在

细胞色素 p450 酶存在于所有的生物有机体。每种生物都合成几种不同的酶，每种酶对分子有不同的选择。通常，细菌可以产生 20 种不同形式的酶，我们人产生大约 60 种，而植物常常产生数百种不同的形式。这是因为植物使用不同的色素和外来毒素来保护自己。生命体中许多反应需要专门化的细胞色素 P450 产生与反应相关的分子物质。想要从基因组学的观点获得更多关于细胞色素 p450 的信息，可以参考 EBI 的 Protein of the Month。

细胞色素 p450 是把双刃剑

图中显示的分子是 CYP3A4 (cytochrome p450, CYP ; PDB 入口 1w0e 和 2j0d), 在体内药物解毒中起主要作用。据估计，这种酶作用于已知药物的一半左右。例如，它修改了抗生素

红霉素，如图中蓝色的底部所示。它还可以将诸如可待因、地西洋(安定)、紫杉醇(泰素)和一些抗艾滋病药物解毒。

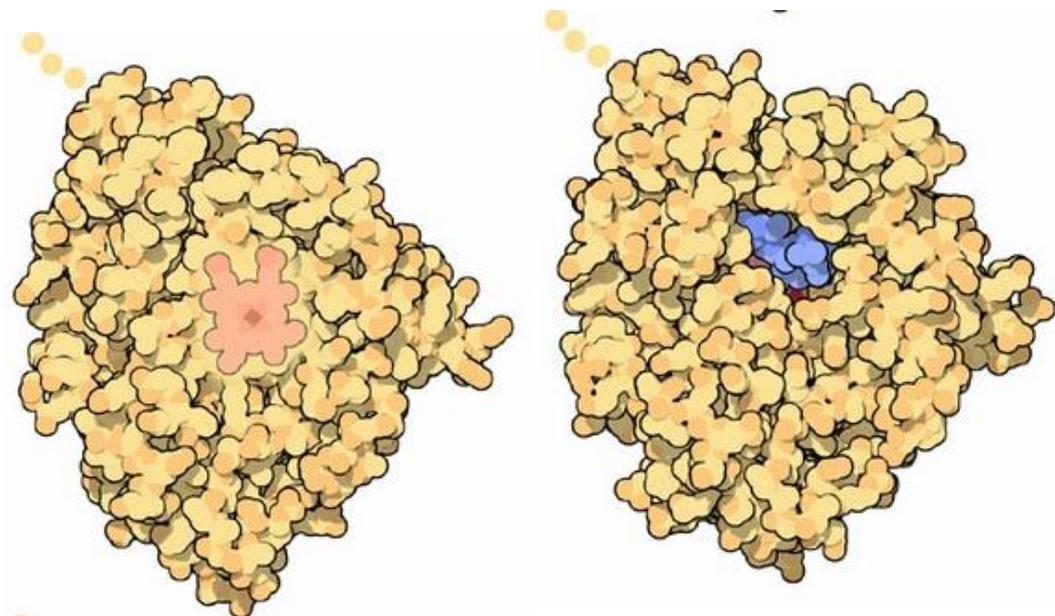


图1 CYP3A4 的结构

然而，在某些情况下，由细胞色素 p450 酶系执行的反应会导致弊大于利。例如，CYP3A4 对大剂量的对乙酰氨基酚(泰勒诺) 毒性起部分作用。对乙酰氨基酚修改后的结构存在危险的反应，但它通常由其他解毒酶迅速清除。如果剂量较大，活性中间体就可能增加至危险水平。

医药处方和细胞色素 p450

当医生开出药方时，必须时刻谨记细胞色素 p450 酶。比如，你可能看过药方上的警告，告诉你服用药物时不要喝葡萄柚汁。葡萄柚含有黄酮醇，能抑制细胞色素 p450 酶的活性。这将减缓 p450 对药物的解毒作用，因此可能会导致比医生预期的更糟的影响。

物质合成中的重要作用

细胞色素 p450 酶系在正常的细胞化合物的合成中也发挥了重要的作用。例如，特殊的细胞色素 p450 酶系的建立是用来执行在类固醇、维生素 A 和 D 以及类脂类花生酸分子参与的信号系统的化学步骤。如下图所示，左边的酶是一种真菌性细胞色素 p450，它在甾醇合

成中执行一个步骤(PDB 入口 1ea1)。在细胞胆固醇的合成中还需要一个类似的酶。右边的酶复合物为反应提供电子 (PDB 入口 1e6e)。

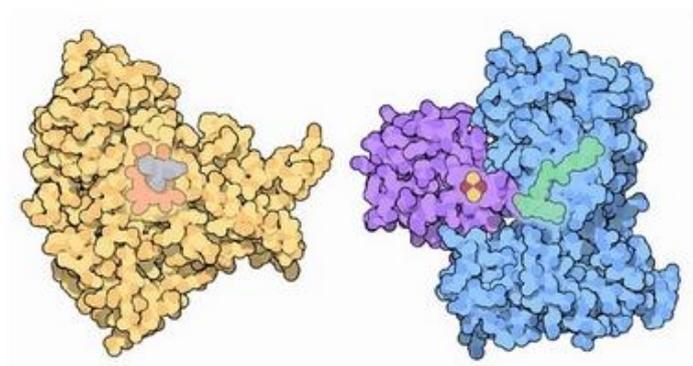


图 2 真菌的细胞色素 P450

结构的探索

研究得最透彻的细胞色素 p450 酶是种向樟脑增加氧气的细菌酶。这些酶的两例早期的例子，叫做细胞色素 p450cams，如下图所示。左侧 (PDB 入口 3cpp) 是活性位点上结合了樟脑和一氧化碳的结构。一氧化碳是毒害该酶的抑制剂。它与铁 (血红素中间的黄色大球) 结合，与氧气结合的位置相同。底部的半胱氨酸激活铁。右侧 (PDB 入口 1noo) 显示了一个氧原子 (另一个氧原子在反应中作为一个水分子被释放) 被添加后樟脑的结构。通过浏览 PDB，你可以找到几十个细胞色素 p450cam 的其他结构，显示许多不同的分子结合在小的活性位点上，并显示了反应的许多不同阶段。

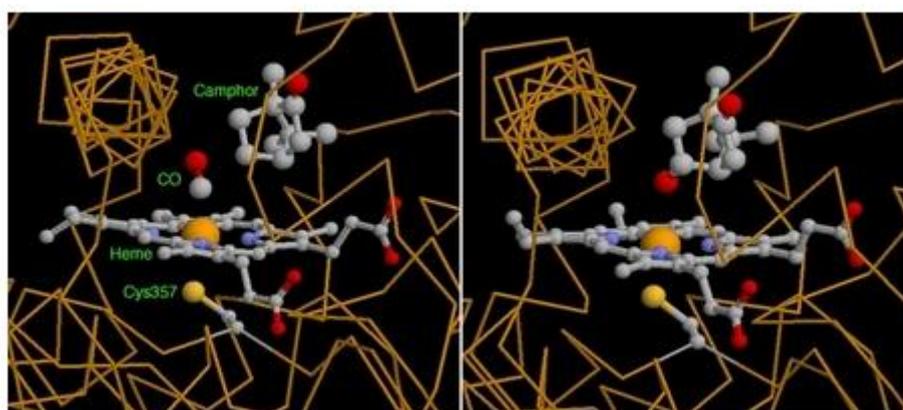


图 3 camphor 的结构示意图

这些插图由 RasMol 软件制作。您可以通过[点击这里的加入代码](#)并选择图像和可视化中的一个选项来创建类似的图片。

细胞色素 p450 酶系的补充信息

F. P. Guengerich (2001) Common and Uncommon Cytochrome p450 Reactions Related to Metabolism and Chemical Toxicity. *Chemical Research in Toxicology* 14, 611-650.

P. Anzenbacher and E. Anzenbacherova (2001) Cytochromes p450 and Metabolism of Xenobiotics. *Cellular and Molecular Life Sciences* 58, 737-747.

F. P. Guengerich (1993) Cytochrome p450 Enzymes. *American Scientist* 81(Sept-Oct), 440-447