

尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶的代谢类型及影响因素

郑水莲, 李 新*, 曾 苏
(浙江大学药学院, 浙江 杭州 310031)

摘要: 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT)是一类Ⅱ相代谢酶,能催化葡萄糖醛酸与其相应底物结合。该过程是机体的重要排泄途径之一。目前,有 15 种人类 UGT 被确证有活性,而且对它们的底物选择性方面有了进一步认识,但 UGT 的酶学研究相对于细胞色素 P450 还比较落后,有待于进一步提高。

关键词: 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶;葡萄糖醛酸结合反应

中图分类号: R963

文献标识码: A

文章编号: 1000-3002(2005)01-0075-04

1 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶的概念

尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(uridine 5-diphosphate glucuronosyltransferases, UGT)是一大类能催化葡萄糖醛酸与亲核底物结合的膜结合酶,在组织分布上与细胞色素(CYP)相似,主要存在于肝,但有一些同工酶在肾脏、胃、小肠、结肠等组织中也有高表达。这说明肝外的葡萄糖醛酸结合反应也很重要。

各 UGT 同工酶的底物在特异性方面具有广泛且重叠性。很多底物通常能被一个以上的同工酶催化进行葡萄糖醛酸结合反应。这可能是由于在进化过程中,机体需要对其所面临的多种多样的异源生物进行代谢而形成的。目前,已知能进行葡萄糖醛酸结合反应的化合物一般具有这样一些功能团:酚羟基和脂肪族的醇羟基、羧基、伯仲叔胺基,甚至一些亲核的碳原子。在很多情况下,内源物或外源物经葡萄糖醛酸结合后生物活性就丧失了,但个别情况下,葡萄糖醛酸结合反应却能增强其生物活性,如吗啡(morphine)^[1]。而且与 CYP 一样,UGT 在甾体类、脂肪酸类化合物的代谢中也起着很重要的作用,这些内源性化合物包括甾体类的雌二醇和睾酮激素,甲状腺激素,胆红素和类维生素 A 酸等。

相对于底物,代谢生成的葡萄糖醛酸苷的水溶性增强了,更有利于排泄。一般情况下,UGT 作用的代谢物经尿或胆汁排泄,但经胆汁排泄的药物可能会出现肝肠循环,这是由于存在于肠中的 β -葡萄糖醛酸苷酶的水解作用,使母体药物在肠中又被重吸收。这样,代谢并未使药物消除,而是形成结合

物以潜药形式在体内分布。

2 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶参与代谢的途径

2.1 氧连接的葡萄糖醛酸结合反应

UGT 的底物反应后常以不同类型的 *O*-葡萄糖醛酸苷形式存在。这些底物主要是一些能形成芳基-*O*-葡萄糖醛酸苷的化合物(如酚类),而一些易进行酰基-*O*-葡萄糖醛酸结合反应(羧酸类)与芳基和烷基-*O*-葡萄糖醛酸结合反应(香豆素类)的底物目前也有广泛的研究。通过氧连接的葡萄糖醛酸结合反应在底物位点的识别上具有多样性,有酰基、酚羟基,几乎所有的 UGT 都能催化使其生成 *O*-葡萄糖醛酸苷化合物,但在催化效率与转化速度上却各不相同。一些能通过酚羟基形成葡萄糖醛酸苷的小分子如 4-硝基苯酚、1-萘酚等可作为许多 UGT 酶的底物,并可被 UGT1 类的酶高效催化,而 UGT2B 类从整体来看对其催化活性有所下降,如 UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15。简单的或复杂的酚类也能够被鼻黏膜上特异表达的 UGT2A1 高效催化进行葡萄糖醛酸结合反应^[2]。因此在组织微粒体总的 UGT 酶活性分析时,通常使用小分子酚类如 4-硝基苯酚、1-萘酚等作为底物。分子量稍大一些的酚类,如 4-异丁基酚和一些自然界存在的蒽醌类、黄酮类化合物则是许多 UGT1 亚族同工酶的合适底物。

2.1.1 含酚羟基醇羟基化合物的葡萄糖醛酸结合

非甾体类抗炎药对乙酰氨基酚(acetaminophen)在体内 52%~57% 是与葡萄糖醛酸结合而代谢的,这个过程主要由 UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9 催化完成^[3]。降糖药曲格列酮(troglitazone)在肝脏中主要由 UGT1A1 催化,后来发现人胃肠道特异表达的 UGT1A8 和 UGT1A10 对其也有很明显的催化活性^[4]。天然生物碱类抗癌药 10-羟基喜树碱(10-hydroxycamptothecin)在体内的生物转化也主要通过形成葡萄糖醛酸结合物而排出^[5],它的结构与 SN-38 (7-ethyl-10-hydroxycamptothecin)相似,推测其可能为 UGT1A1, UGT1A9 或 UGT1A7 的底物。SN-38 是抗肿瘤前体药物伊立替康(irinotecan)水解的活性产物,其葡萄糖醛酸结合过程主要由 UGT1A1, 1A9 和 1A7 参与完成^[6]。二氢青蒿素(dihydroartemisinin, DHA)是抗疟药青蒿素的衍生物青蒿琥酯的活性代谢物,在其体内代谢研究中发现,DHA 在体内主要形成 α -DHA-G 结合物最后从尿中排出,在体外利用人肝微粒体及 UGT 重组酶研究分析,除形成 α -DHA-G 结合物,未发现其他的代谢物如 CYP450 介导的氧化产物或其硫酸盐形式,且发现 UGT1A9 和 UGT2B7 在该葡萄糖醛酸结合过程中起了主要作用^[7]。最近发现,绿茶中的表没食子儿茶素没食子酸酯((-)-epigallocatechin gallate)和表没食子儿茶素((-)-epigallocatechin)在人体内的葡萄糖醛酸结合主要由

收稿日期: 2003-12-19 接受日期: 2004-07-16

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(C30100232); 国家自然科学基金资助项目(C30225047); 浙江省自然科学基金资助项目(C300487)

作者简介: 郑水莲(1979-),女,浙江省杭州市人,药学硕士,主要从事Ⅱ相酶尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶的代谢研究。

* 联系作者 E-mail: shuilianz@163.com Tel:(0571)87217035

UGT1A1, 1A3, 1A8, 1A9 催化进行, UGT1A10 的催化活性则相对较弱^[8]。

吗啡和一些相类似的阿片类化合物通过 UGT1A1, UGT1A8, UGT2A1 催化, 然而 Coffman 等^[1]研究表明, UGT2B7 是参与吗啡烷类的阿片类物质葡萄糖醛酸结合反应的主要同工酶。吗啡, 作为吗啡烷类生物碱, 主要在 3 位酚羟基和 6 位醇羟基上以约 7:1 的比例与葡萄糖醛酸结合, 其中很有趣的发现是, 吗啡 6-*O*-葡萄糖醛苷比母体化合物有更强烈的止痛作用, 而吗啡 3-*O*-葡萄糖醛苷则没有生物活性。最近的一个重要发现即人脑中也有 UGT2B7 的存在, 这使得吗啡 6-*O*-葡萄糖醛苷更容易发挥其止痛作用^[9]。此外, 发现可待因 (codeine) 经葡萄糖醛酸结合后也有活性增强的现象^[10]。而目前研究的用于可卡因成瘾替代疗法的苯并吗啡烷类衍生物环佐辛 (cyclazocine), 由于其苯环上的酚羟基易被葡萄糖醛酸化, 故其作用时间较短, 而其类似物 8-甲酰氨基环佐辛 (8-formamidocyclazocine) 在相同剂量下可维持更长时间, 这是因为 8-甲酰氨基环佐辛上的甲酰氨基替代了环佐辛 8 位上的酚羟基, 从而避免葡萄糖醛酸化而失效^[11, 12]。事实上, 许多含有酚羟基的鸦片制剂之所以药物动力学特性不好, 也主要是由于其酚羟基的葡萄糖醛化而形成无活性的代谢物。

甾体类化合物的葡萄糖醛酸结合是消除内源性配体生物活性的重要途径, 如雄激素 (C₁₉ 甾体)、雌激素 (C₁₈ 甾体)、孕酮 (C₂₁ 甾体) 和胆酸 (C₂₄ 甾体)。UGT1 和 UGT2 家族中都有酶类参与这些化合物的葡萄糖醛酸结合反应。一种易被葡萄糖醛酸结合的异去氧胆酸 (hyodeoxycholic acid), 起初作为 UGT2B4 的底物被发现, 可后来发现它能被 UGT2B7 更有效地催化结合。人类 UGT2B7, UGT2B4 和 UGT2B15 也能催化甾体类如许多雌激素 A 环羟基化衍生物的葡萄糖醛酸结合反应。在 UGT2B4, UGT2B7 对 C₁₉, C₂₁ 甾体的广泛研究中发现, UGT2B7 对羟化雄激素及孕酮的催化活性明显高于 UGT2B4 10 ~ 20 倍。UGT2B15 和 UGT2B17 对许多雄激素也有催化活性, 而且是唯一的两种对睾丸素有活性的 UGT 酶。在 UGT1 中, UGT1A4 对 C₁₉ 和 C₂₁ 的甾体有催化活性, 其他 UGT1 酶对 C₁₈ 的雌激素类甾体也有催化活性, 但 UGT1A6 除外。另一方面, UGT1A3 和 UGT1A10 是唯一两种已知的催化雌酮葡萄糖醛酸结合的 UGT 酶。虽然 UGT2B 酶在甾体及类似物的代谢中起主要作用, 但该酶介导的甾体类代谢过程却有着很大的差异, 不同的酶对不同的甾体化合物并不是专一的。

2.1.2 羧酸类的葡萄糖醛酸结合

第一次被确定的葡萄糖醛糖配基之一就有邻氨基苯甲酸的羧基, 而且许多治疗药物经过代谢也形成酰基-*O*-葡萄糖醛苷 (羧酸酯类), 如降血脂药氯贝丁酯 (clofibrate) 在体内迅速水解为氯贝酸后, 约 60% 在肝中与葡萄糖醛酸结合随尿排出; 非甾体抗炎药阿司匹林 (乙酰水杨酸, acetylsalicylic acid) 水解成水杨酸后也主要通过该过程代谢。UGT1A3, UGT1A9 是催化这类底物的主要同工酶。然而丙戊酸 (valproic acid) 是经鼻粘膜特异表达的 UGT2A1 代谢^[2], 胆红素则特异地由 UGT1A1 催化形成酰基-*O*-葡萄糖醛苷, 这也是 UGT1A1 催化羧酸类的稀有例子, 因为其他羧酸类不经 UGT1A1 催化^[13]。UGT1A7 和 UGT1A10 对羧酸类的催化能力还未广泛地研究, 但 UGT1A8

对这类底物没有活性。UGT1A4 对羧酸类也没有活性, 但它对叔胺类的 *N*-葡萄糖醛结合有活性。

2.2 氮连接的葡萄糖醛酸结合反应

UGT1A 类的同工酶主要催化 *N*-葡萄糖醛苷的形成。*N*-葡萄糖醛苷可以分为两大类: 一类是形成非季铵形式的 *N*-葡萄糖醛苷, 底物主要为杂环芳胺、伯胺、仲胺; 另一类是形成季铵形式的 *N*-葡萄糖醛苷, 底物主要为环叔胺、脂肪环叔胺、芳杂环胺类。临床使用的许多药物, 仲胺类如地昔帕明 (desipramine) 和去甲替林 (desipramine) 能形成非季铵形式的 *N*-葡萄糖醛苷; 而抗组胺药曲吡那敏 (tripelenamine)、抗精神病药氯丙嗪 (chlorpromazine) 和三氟拉嗪 (trifluoperazine), 三环类抗抑郁药阿米替林 (amitriptyline)、米帕明 (imipramine) 等都含有脂肪族叔胺基团, 则形成季铵形式的 *N*-葡萄糖醛苷。具有致癌毒性的许多芳伯胺, 如联苯胺 (benzidine) 和 1, 2-萘胺 (1, 2-naphthylamine) 正是通过伯胺基发生非季铵形式的 *N*-葡萄糖醛结合而去毒。在检测 UGT1A 类催化 *N*-葡萄糖醛苷形成的活性时发现, UGT1A7 和 UGT1A10 对此反应无活性。UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A8, UGT1A9 对伯胺、仲胺的葡萄糖醛结合有催化活性, 如抗惊厥剂 retigabine 在伯胺基处的葡萄糖醛结合能被 UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A9 所催化^[14]。UGT1A6 能直接从含 N 的杂环化合物中形成 *N*-葡萄糖醛苷化合物, 如甲基二苯四唑 (methylbiphenyl-tetrazole)。此外, 联苯胺还可以被 UGT2B7 所催化。然而, 季铵形式的葡萄糖醛苷化合物的形成具有选择性, 仅被 UGT1A3 和 UGT1A4 所催化。在对米帕明的代谢研究中发现, 用杆状病毒感染昆虫细胞或 B-淋巴母细胞所得的 UGT 重组细胞表达的葡萄糖醛酶中 (UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B7 和 UGT2B15), 仅 UGT1A4 表现出明显的米帕明 *N*-葡萄糖醛转移酶活性^[15], UGT1A3 则相对于 UGT1A4 活性较弱, 对米帕明的 *N*-葡萄糖醛化活性不明显。酮替酚是一种抗组胺药, 它的两种异构体在肝微粒体的催化下形成相应异构体的季铵 *N*-葡萄糖醛苷, 该过程主要由 UGT1A4 和 UGT1A3 催化。研究中发现, 通过 HK293 细胞表达的 UGT1A4, UGT1A3 重组酶催化酮替酚所得 K_M 值比肝微粒体高得多, 推测肝微粒体中可能还存在对叔胺类药物有很高亲和力但未被确证的 UGT 同工酶, 或者在肝微粒体中 UGT1A4 或 UGT1A3 以同源或异源寡聚体构象存在而起作用^[16]。

3 葡萄糖醛酸结合反应的影响因素

3.1 基因变异

与 CYP 相似, UGT 的作用也会因基因变化而改变。有研究者曾用 20 例不同来源的肝组织探索由 UGT1A1 催化的雌二醇-3-葡萄糖醛结合物、雌二醇-17-葡萄糖醛结合物、吗啡-3-葡萄糖醛结合物、对乙酰氨基酚-*O*-葡萄糖醛结合物形成速度的差异^[17], 结果发现雌二醇-17-葡萄糖醛结合物、吗啡-3-葡萄糖醛结合物、对乙酰氨基酚-*O*-葡萄糖醛结合物的形成速度差异都在 3 ~ 7 倍之间, 而雌二醇-3-葡萄糖醛结合物 E3G 则在 30 倍以上。目前一致认为, 引起 UGT1A1 活性变化较大的因素是编码 UGT1A1 的基因序列发生了变化, 使得 UGT1A1 产物缺失或是

产生无功能的蛋白质。而且在 UGT1A 家族中,所有成员的 2~5 个外显子是共享的,故在 UGT1A1 的 2~5 个外显子中引入早熟终止子的基因突变将导致 UGT1A 家族中所有成员失活。编码区的点突变引起酶催化活性的变化,启动子 TATAA 框的变化则导致蛋白表达效率的改变。如 UGT1A1 野生型的启动子含有 6 个 TA 重复序列,其等位突变则常常含有更多的 TA 重复序列。而启动子在转录时的效率却常表现出与 TA 重复序列的数目成反比,7 个或 8 个 TA 重复序列的启动子相应产生更少的基因产物。令人感兴趣的是,发现含有 5 个 TA 重复序列的启动子与野生型比较,表现出更强的转录效率^[18]。

此外,Strassburg 等^[19]在研究中发现,小肠粘膜上的 UGT 同工酶由于基因变异亦呈多态性表达。在人胃中,UGT1A 家族中的 UGT1A1, UGT1A3, UGT1A6 的多态性已被阐述^[20]。这些由于基因变异而导致 UGT 表达的多态性,意味着在药物代谢中酶的多态性可能对药物的耐受和代谢有重要的影响。

3.2 诱导抑制

具有临床意义的 UGT 诱导抑制情况也常被报道可改变人体药物的葡萄糖醛结合及清除。例如,丙戊酸或氟康唑的治疗浓度常具有抑制体外人肝微粒体的叠氮胸苷葡萄糖醛结合的作用;曲格列酮则抑制了胆红素和 1-萘酚的葡萄糖醛结合作用;而口服避孕药、卡马西平、利福平则增加了一些药物葡萄糖醛结合的代谢清除。在体外,人们常采用 Caco-2 细胞系和 HepG2 细胞系(人肝肿瘤细胞系)来研究 UGT 的一系列很广泛的诱导抑制情况。在 Caco-2 细胞中,UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 可被 5,7-二羟黄酮、异丁基对二苯酚、四氧二苯二氧杂环己二烯诱导。已有报道,UGT1A1 在原代培养的肝细胞中可被苯巴比妥、奥替普拉、三甲基胆蒽诱导。尽管 UGT2B15, UGT2B17 主要代谢甾体类化合物,但它们也可被表皮生长因子逐渐诱导,也可被细胞因子逐渐下调。近来也有研究发现,降糖药曲格列酮在约 1.9% 的病人中具有不可预测的肝毒性。体外研究表明,曲格列酮对 UGT1A6 介导的葡萄糖醛结合反应有较弱的抑制作用,然而当另一由 UGT1A6 代谢的药物与其共同服用时,因 UGT1A6 的活性降低,使得该药蓄积,浓度达到甚至越过致毒剂量而产生毒副效应^[21]。

3.3 年龄差异

通常,肝葡萄糖醛结合反应研究主要采用成年人的肝,然而从胎儿到成人的发育过程中,肝内的葡萄糖醛结合反应却存在相当大的差异。通过特异的双逆转录聚合酶链反应(DRT-PCR)对怀孕 20 周的胎儿、出生 6~24 个月的幼儿及成人的肝组织中的 13 种 UGT 基因(UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A5, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B10, UGT2B15)进行对比研究^[22],发现在胎儿肝样品中,检测不到上述任何一种 UGT 基因,而在出生后 6~24 个月的幼儿及成人肝样品中一致检测到上述 13 种基因中的 9 种(UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B10, UGT2B15)。这一研究结果表明,这 9 种在肝中典型表达的 UGT 基因在怀孕 20 周时还未受调节,而且其表达可能发生在孕期 20 周后至出生

后的 6 个月前。在该研究中还发现,UGT1A9 与 UGT2B4 的肝内转录产物量在出生后 6~24 个月中随着年龄的增加而增加,而其他 UGT 基因则无此明显的量变现象。此外,通过免疫印迹分析确证,一些在转录水平上不受年龄影响的 UGT 基因在翻译水平上也不受年龄影响,然而其肝内葡萄糖醛结合反应的活性分析却显示,成人与 6~24 个月的幼儿存在着明显的差异,其对相关底物葡萄糖醛结合反应的研究中发现,幼儿的葡萄糖醛结合能力为成人的 1/3~1/16。这些现象揭示了在人类发育过程中,UGT 家族的各成员有着各自的调控机制,只是目前对该调控机制的认识并不多。这也提示在新生儿给药时,对能被葡萄糖醛结合的药物,应慎重选择其使用的剂量范围。

4 参考文献:

- [1] Coffman BL, Rios GR, King CD, Tephly TR. Human UGT2B7 catalyzes morphine glucuronidation[J]. *Drug Metab Dispos*, 1997, **25**(1):1-4.
- [2] Jedlitschky G, Cassidy AJ, Sales M, Pratt N, Burchell B. Cloning and characterization of a novel human olfactory UDP-glucuronosyltransferase[J]. *Biochem J*, 1999, **340**(Pt 3):837-843.
- [3] Court MH, Duan SX, von Moltke LL, Greenblatt DJ, Patten CJ, Miners JO, et al. Interindividual variability in acetaminophen glucuronidation by human liver microsomes: identification of relevant acetaminophen UDP-glucuronosyltransferase isoforms[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, **299**(3):998-1006.
- [4] Watanabe Y, Nakajima M, Yokoi T. Troglitazone glucuronidation in human liver and intestine microsomes: high catalytic activity of UGT1A8 and UGT1A10[J]. *Drug Metab Dispos*, 2002, **30**(12):1462-1469.
- [5] Platzer P, Thalhammer T, Reznicek G, Hamilton G, Zhang R, Jager W. Metabolism and biliary excretion of the novel anticancer agent 10-hydroxycamptothecin in the isolated perfused rat liver[J]. *Int J Oncol*, 2001, **19**(6):1287-1293.
- [6] Gagne JF, Montminy V, Belanger P, Journault K, Gaucher G, Guillemette C. Common human UGT1A polymorphisms and the altered metabolism of irinotecan active metabolite 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38)[J]. *Mol Pharmacol*, 2002, **62**(3):608-617.
- [7] Ilett KF, Ethell BT, Maggs JL, Davis TM, Batty KT, Burchell B, et al. Glucuronidation of dihydroartemisinin *in vivo* and by human liver microsomes and expressed UDP-glucuronosyltransferases[J]. *Drug Metab Dispos*, 2002, **30**(9):1005-1012.
- [8] Lu H, Meng X, Li C, Sang S, Patten C, Sheng S, et al. Glucuronides of tea catechins: enzymology of biosynthesis and biological activities[J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, **31**(4):452-461.
- [9] King CD, Rios GR, Assouline JA, Tephly TR. Expression of UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) 2B7 and 1A6 in the human brain and identification of 5-hydroxytryptamine as a substrate[J]. *Arch Biochem Biophys*, 1999, **365**(1):156-162.
- [10] Vree TB, van Dongen RT, Koopman-Kimenai PM. Codeine analgesia is due to codeine-6-glucuronide, not morphine[J]. *Int J Clin Pract*, 2000, **54**(6):395-398.
- [11] Wentland MP, Sun X, Ye Y, Lou R, Bidlack JM. Redefining the

- structure-activity relationships of 2, 6-methano-3-benzazocines. Part 2: 8-Formamidocyclazocine analogues[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, **13**(11):1911 – 1914.
- [12] Wentland MP, Ye Y, Cioffi CL, Lou R, Zhou Q, Xu G, *et al.* Syntheses and opioid receptor binding affinities of 8-amino-2,6-methano-3-benzazocines[J]. *J Med Chem*, 2003, **46**(5):838 – 849.
- [13] King CD, Green MD, Rios GR, Coffman BL, Owens IS, Bishop WP, *et al.* The glucuronidation of exogenous and endogenous compounds by stably expressed rat and human UDP-glucuronosyltransferase 1.1[J]. *Arch Biochem Biophys*, 1996, **332**(1):92 – 100.
- [14] Hiller A, Nguyen N, Strassburg CP, Li Q, Jainta H, Pechstein B, *et al.* Retigabine *N*-glucuronidation and its potential role in enterohepatic circulation[J]. *Drug Metab Dispos*, 1999, **27**(5):605 – 612.
- [15] Nakajima M, Tanaka E, Kobayashi T, Ohashi N, Kume T, Yokoi T. Imipramine *N*-glucuronidation in human liver microsomes: biphasic kinetics and characterization of UDP-glucuronosyltransferase isoforms[J]. *Drug Metab Dispos*, 2002, **30**(6):636 – 642.
- [16] Breyer-Pfaff U, Mey U, Green MD, Tephly TR. Comparative *N*-glucuronidation kinetics of ketotifen and amitriptyline by expressed human UDP-glucuronosyltransferases and liver microsomes[J]. *Drug Metab Dispos*, 2000, **28**(8):869 – 872.
- [17] Fisher MB, Vandenbranden M, Findlay K, Burchell B, Thummel KE, Hall SD, *et al.* Tissue distribution and interindividual variation in human UDP-glucuronosyltransferase activity: relationship between UGT1A1 promoter genotype and variability in a liver bank[J]. *Pharmacogenetics*, 2000, **10**(8):727 – 739.
- [18] Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism[J]? *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**(14):8170 – 8174.
- [19] Strassburg CP, Kneip S, Topp J, Obermayer-Straub P, Barut A, Tukey RH, *et al.* Polymorphic gene regulation and interindividual variation of UDP-glucuronosyltransferase activity in human small intestine[J]. *J Biol Chem*, 2000, **275**(46):36164 – 36171.
- [20] Strassburg CP, Nguyen N, Manns MP, Tukey RH. Polymorphic expression of the UDP-glucuronosyltransferase UGT1A gene locus in human gastric epithelium[J]. *Mol Pharmacol*, 1998, **54**(4):647 – 654.
- [21] Ito M, Yamamoto K, Sato H, Fujiyama Y, Bamba T. Inhibitory effect of troglitazone on glucuronidation catalyzed by human uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A6[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2001, **56**(12):893 – 895.
- [22] Strassburg CP, Strassburg A, Kneip S, Barut A, Tukey RH, Rodeck B, *et al.* Developmental aspects of human hepatic drug glucuronidation in young children and adults[J]. *Gut*, 2002, **50**(2):259 – 265.

Uridine 5-diphosphate glucuronosyltransferases involved metabolism types and factors influencing glucuronidation

ZHENG Shui-Lian, LI Xin*, ZENG Su

(College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310031, China)

Abstract: Uridine 5-diphosphate glucuronosyltransferases (UGT) are a superfamily of phase II -enzymes which can catalyze the conjugation of glucuronic acid to substrates. This is one of the important mechanisms of drug elimination. At present, about 15 human UGT have been identified, and much more knowledge about substrate selectivity of UGT has been reported. However, the study on enzymology of UGT lags behind that of cytochrome P450.

Key words: uridine 5-diphosphate glucuronosyltransferases; glucuronidation

Foundation item: The project supported by National Natural Science Foundation of China(C30100232); by National Natural Science Foundation of China(C30225047); and by Natural Science Foundation of Zhejiang Province (C300487)

* Corresponding author.

(本文编辑 石 涛)