

**특별강좌**

# 약물대사(Drug Metabolism)

정 기 화

덕성여자대학교 약학대학

어떤 약물들은 생리적 pH에서 완전히 이온화되기 때문에 극성이 매우 크다. 이들은 대체로 거의 대사되지 않고 신(kidney)배설에 의해 작용이 종료된다.

그러나 많은 약물은 지용성이며 단백질과 결합하고 있는 경우가 많다. 단백질 결합 약물은 신사구체로부터 여과되지 않으며 유리 상태의 약물은 세뇨관에서 혈액으로 확산되기 쉽기 때문에 이들 약물의 제거가 신장에만 의존하게 되면 그 작용이 극히 연장될 우려가 있다. 그러나 대다수의 화학물질은 생체내의 복잡한 대사효소에 의해 대사되어 화학적·생리적으로 성질이 다른 대사물질로 변화되어 배설이 쉬워진다.

약물대사를 통해 약물은 원래의 모약물(parent compound)보다 극성이 높고 수용성이 증가(hydrophilic)되어 신세뇨관에서 재흡수되기 어렵게 되기 때문에 신장에서의 배설(excretion)이 촉진된다. 또한 대사물은 생체내변환에 의해 보통 모약물보다 활성이 경감 또는 소실되는 것이 대부분이다. 이것은 일종의 생체의 생리적 방어기전이라고도 생각할 수 있어서 독성물질의 생체내 변환을 해독작용(detoxification)이라고 부른다. 그러나 실제로 어떤 것은 대사에 따라 오히려 더욱 강력한 독성을 나타내는 경우도 있는데 이를 대사적 활성화(metabolism activation)라고 부른다.

이와는 달리 대사에 따라 활성이 변화되지 않는 물질도 있는데, 이와같은 다양한 예들을 통해 대사 과정이 반드시 모약물의 효력을 감소시키지 않음을 알 수 있다.

## 1. 생체내 대사

간은 생체내 변환 즉 약물대사를 수행하는 주요 기관이며 두 가지의 일반적인 반응을 수행한다.

생체내 변환은 Fig. 1에 나와 있는 것처럼 산화(oxidation), 환원(reduction) 및 가수분해(hydrolysis)가 주된 역할인 제1상 반응(phase I reaction)과 포합(conjugation)이 주된 역할인 제2상 반응(phase II reaction)으로 구분할 수 있다.

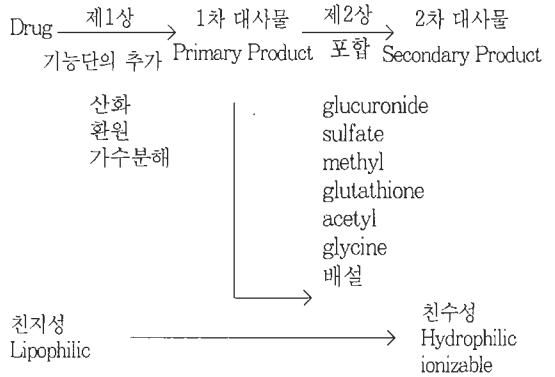


Fig. 1—화학물질의 생체변환과정

제1상 반응은 모약물에 예를 들면  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NH$ ,  $-COOH$ 와 같은 기능단(functional group)을 노출시키거나 부가시키는 화학과정으로서 약물을 극성이 높은 대사물로 변화시키는 반응이다. 제1상 반응과정은 제2상 반응이 용이하게 일어날 수 있도록 한다.

제1상 반응중 특히 산화는 가장 흔한 반응이다.

Cytochrome P-450라 칭하는 중요한 효소군에 의해서 수행되며 이 효소복합체의 기질특이성은 극히 낮아서 많은 종류의 약물이 이로 인해 산화된다.

신장에서 신속히 배설될 수 있을 정도로 충분히 극성이 높지 않은 약물이나 제1상대사물은 제2상 반응을 한다. 제2상 반응이란 제1상 반응의 결과 생성된 각종의 기능단에 생체내에 정상적으로 존재하는 glutathione(GSH), sulfate 및 glucuronide 등의 내인성 분자를 공유결합시키는 과정으로 포함(conjugation)이라 부르며, 반응 결과 대사물의 수용성이 한층 증진됨으로써 생체외로 배설이 쉬워진다. 이와 같은 약물의 생화학적 변환은 주로 간장에서 이루어지며, 그 외 신장, 폐, 위장 및 혈액내에서도 상당한 대사작용이 이루어진다. 경구로 투여되는 약물은 보통 소장에서 흡수되어 문맥계로 들어가고 간에서 대부분 대사되는데 이를 초회통과 대사(first pass metabolism)라 칭한다.

약물에 우선적으로 작용하는 제1상 대사효소(phase I metabolizing enzyme)는 세포내의 smooth endoplasmic reticulum(SER)에 있으며 이와같은 제1상 효소가 집중적으로 분포하고 있는 세포내의 소분획을 microsome이라 하며 이것은 조직을 균질화(homogenization)한 후 원심분리법(centrifugation)에 의하여 얻을 수 있다.

제2상 반응(phase II reaction)을 담당하는 효소는 역시 동일한 원심분리법으로 얻을 수 있는데 주로 세포질(cytosol)이라는 세포내 소분획에 분포한다.

## 2. 제1상 반응(Phase I reaction)

이 반응에는 cytochrome P-450 monooxygenase와 flavin containing monooxygenase(FMO)와 같은 두 효소계가 존재하며 각기 다른 물질들 기질(substrate)로 사용한다. 화학물질에 기능단을 노출시키거나 만들어 줌으로써 보다 수용성인 물질로 바꾸는 화학적인 반응을 수행한다.

### Cytochrome P-450 monooxygenase

제1상에서 가장 중요한 효소가 cytochrome P-450 monooxygenase로 물질의 산화를 담당한다. Cytochrome P-450 monooxygenase는 NADPH-cytochrome P-450 reductase 한 분자와 heme 함유효소인 cytochrome P-450 두 분자로 구성된 복합적인 효소이며 이 효소에 의한 산화반응에는 NADPH와  $O_2$ , cytochrome P-450, cytochrome P-450 reductase 및 인지질 등이 관여한다.

Monooxygenase 효소계에서 가장 중요한 역할을 수행하는 것은 cytochrome P-450로 이 물질은 일종의 heme protein이며 환원상태에서 CO와 결합하면 450nm에서 최고의 흡광도를 나타내기 때문에 P-450라 이름 붙였다.

Fig. 2에서 보는 바와 같이 cytochrome P-450 system은 약물 대사효소계의 전자운반 과정에서 마지막 전자수용을 담당하며 NADPH와 cytochrome reductase를 필요로 한다. 즉 NADPH는  $NADPH^+$

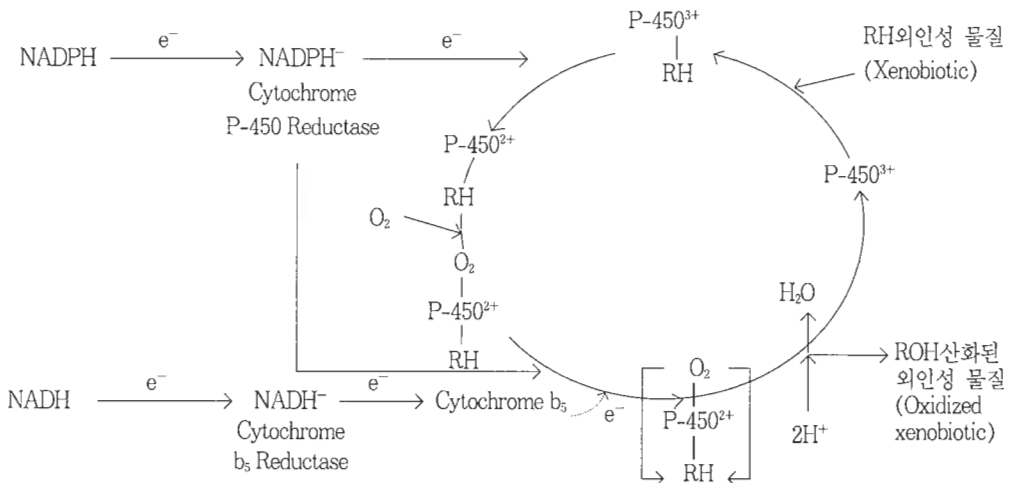


Fig. 2—Cytochrome P-450 system의 전자전달 체계

cytochrome reductase에 의하여 산화되어 NADP<sup>+</sup>로 되는 동시에 cytochrome reductase는 환원된다. 산화형의 cytochrome P-450는 약물과 결합하여 복합체를 형성하고 이 복합체는 환원된 cytochrome reductase에 의해 환원형 약물:P-450복합체를 형성한다. 그 다음 O<sub>2</sub>와 작용하여 H<sub>2</sub>O와 산화된 약물 그리고 산화된 cytochrome P-450가 생성된다.

즉 cytochrome P-450는 독성물질이 O<sub>2</sub>와 결합할 수 있도록 해주며 reductase는 전자운반 역할을 하므로 독성물질 대사속도는 cytochrome P-450의 양에 따라 달라진다.

그런데 cytochrome P-450의 양은 동물의 종류에 따라 다르며 또한 같은 동물에서도 연령, 성별 등에 따라 다르고, 동일한 개체일지라도 영양상태, 외계온도 및 병적 상태에 따라 상이하하며 각종 약물과 호르몬 등에 의해서도 많은 변동을 나타낸다.

일부약물은 반복투여하면 cytochrome P-450의 합성을 증가(효소유도 enzyme induction)시킨다. 합성이 유도되는 cytochrome P-450군과 약물을 포함한 대표적 유도물질이 Table 1에 나와 있다.

Table 1. 합성이 유도되는 주요 Cytochrome P-450군과 유도물질

Family	Subfamily	Inducer
P-450 1	CYP1A1	Polycyclic hydrocarbons, dioxins
	CYP1A2	Polycyclic hydrocarbons, dioxins, isosafrole
	CYP1B1	Polycyclic hydrocarbons, dioxins
P-450 2	CYP2B1	Barbiturates, chlorinaate hydrocarbons and aromatics, trans-stillbene oxide, acetylaminofluorene
	CYP2B2	Barbiturate and above
	CYP2E1	Ethanol, isoniazid, acetone, imidazole
P-450 3	CYP3A1	Pregnenolone-16 $\alpha$ -carbonitrile
P-450 4	CYP4A1	Clofibrate, phthalates

Cytochrome P-450의 각 군과 아군은 유도물질 및 DNA의 염기배열에 따라 분류된다.

합성의 증가는 경우에 따라 유도한 약물 뿐 아니라 동일한 효소로 대사되는 다른 약물의 대사도 증가시키는데 Table 2와 같다.

예를 들어 phenobarbital과 같은 물질의 투여는 cy-

Table 2. 임상에서 효소유도를 일으키는 약물과 대사유도가 일어나는 약물의 예

효소유도를 일으키는 약물	대사가 유도된 약물
Barbiturates, especially phenobarbital	Barbiturates, warfarin, chloramphenicol, steroids, doxorubicin, phenytoin, chlorpromazine, others
Chlorcyclizine	Steroid hormones
Griseofulvin	Warfarin
Phenylbutazone	Cortisol, digitoxin
Phenytoin	Cortisol, dexamethasone, digitoxin, theophylline
Rifampin	Warfarin, digitoxin, steroids, methadone, metoprolol, propranolol, quinidine

tochrome P-450의 양을 증가시켜 그 자신은 물론 warfarin과 같은 다른 약물의 산화대사를 촉진시킨다. 반대로 어떤 약물은 microsome 효소작용을 억제(효소저해 enzyme inhibition)하기도 하는데 Table 3에 그 예가 제시되어 있다.

약물의 대사속도가 cytochrome P-450의 양에 좌우

Table 3. 임상에서 다른 약물의 대사를 저해하는 약물의 예

저해약물	대사의 저해를 받는 약물
Allopurinol, isoniazid, chloramphenicol	Probenecid, tolbutamide, oral anticoagulants
Cimetidine	Benzodiazepines, warfarin, others
Dicumarol	Phenytoin
Disulfiram	Ethanol, phenytoin, warfarin
Erythromycin	Astemizole, terfenadine
Ethanol	Methanol, ethylene glycol
Ketoconazole	Cyclosporine, terfenadine, astemizole
Phenylbutazone	Phenytoin, tolbutamide
Secobarbital	Secobarbital

되긴 하지만 결국은 cytochrome P-450가 산화시킬 약물과 결합한 후에 진행되기 때문에 cytochrome P-450와 약물의 결합능력은 대사속도를 결정하는 한 요인이 된다. Cytochrome P-450가 endoplasmic reticulum(ER)에 있기 때문에 약물이 이와 결합하려면 세포막을 통과하지 않으면 안되므로 역설적으로 활성의 정도를 좌우하는 약물의 지방용해도는 cytochrome P-450와 약물의 결합능력에 중요한 요소가 될 수 있다.

### 3. 약물의 생체내 변환의 종류

#### 1) 산화(oxidation)

(1) Microsome계 산화 (microsomal oxidation)  
: cytochrome P-450 의존성 산화

##### ① 에폭시화 (epoxidation)

Benzo(a)pyrine 등의 방향족물질을 대사시켜 반응성이 아주 크고 독성이 강한 방향족 수산화물, 예를 들어 arene oxide가 생성되는 반응이다. Aldrin약물이 해당한다.

##### ② 지방족의 수산화 (aliphatic hydroxylation)

지방족화합물뿐 아니라 환상구조를 가지고 있는 cyclohexane 등은 수산화 반응에 의해 알코올로 된다. 일부 barbiturate류 (amobarbital, pentobarbital), chlorpropamide, ibuprofen, meprobamate, glutethimide, phenylbutazone 및 digitoxine 등의 약물이 해당한다.

##### ③ 지환족의 수산화반응 (alicyclic hydroxylation)

포화된 고리는 수산화될 수 있는데 최종적으로 diol로 전환되는 반응으로 acetanilide, propanolol, phenytoin, phenobarbital, amphetamine 및 warfarin 등의 약물이 해당한다.

##### ④ N-, O-, S- 탈알킬화 (N-, O-, S- dealkylation)

질소, 산소 그리고 황 원자에서 alkyl기가 제거되는 반응으로 morphine, aminopyrine, caffeine, theophylline, codeine 및 6-methylthiopurine 등의 약물이 해당한다.

##### ⑤ N-산화 (N-oxidation)

Amine이나 imine으로부터 hydroxylamine, oxime, N-oxide 등이 형성되는 반응으로 aniline, chlorphentermine 및 acetaminophen 등의 약물이 해당한다.

##### ⑥ 산화성 탈아민 (oxidative deamination)

Amphetamine과 diazepam이 해당하며 탈아민은 먼저 탄소가 산화되어 ketone체로 재배열되면서 암모니아가 유리된다.

##### ⑦ S-, P- 산화 (S-, P- oxidation)

Thioether류는 sulfoxide로 산화되며 산화과정에서 더 진행되면 sulfone으로 된다. Thioridazine, cimetidine 및 chlorpromazine 등의 약물이 해당한다.

##### ⑧ 탈황 및 에스테르 분할 (desulfuration and ester cleavage)

C=S군 또는 P=S 군이 C=O나 P=O로 전환된다. Thiopental 및 parathion 등 약물이 해당한다.

##### (2) Flavin containing monooxygenase (FMO)

FMO는 P-450 와 마찬가지로 세포내의 endoplasmic reticulum내에 존재하며 N·S·P원자와 그리고 일부 inorganic ion을 지니고 있는 화학물질의 산화에 관여하는 대사효소로서 FMO는 지용성 단백질이며 FAD를 보조인자로 사용한다. FMO에 의한 물질의 대사는 우선 NADPH와 산소가 관여하는 hydroperoxy flavoprotein(FADH-OOH)의 형성이 중요하다. P-450 system과 한가지 특이하게 다른 점은 이와 같은 보조인자의 과산화가 대상 대사물질이 없는 상태에서 미리 일어난다는 것이다. Chlorpromazine, amitriptyline, benzphetamine 및 desipramine 등과 같은 약물은 주로 FMO에 의하여 대사되나 위에서 보았듯이 어떤 것은 P-450 enzyme에 의해 대사되는 등 각기 다른 효소체계에 의해 대사된다. 그러나 일부 물질들 예를 들어 phosphate, nicotine, fonofos, thiobenzamide 등의 N·S 원소가 함유된 화학물질들은 이 두 체계 모두에 의해서 대사되기도 한다.

##### (3) 비 microsome계 산화 (nonmicrosomal oxidation)

일부 알코올, 알데히드 등은 세포질에 함유된 dehydrogenase에 의해 산화된다. 그 외에 미토콘드리아에 있는 효소에 의해 tyramine이나 phenylephrine이 탈아민화되며, xanthine oxidase에 의해 theophylline이나 allopurinol이 수산화되고, DDT 같은 살충제나 halothane같은 전신마취제가 탈할로겐화된다. 이 부류의 산화에 관여하는 효소에는 alcohol dehydrogenase 및 amine oxidase 등의 약물이 있다.

## 2) 환원 (reduction)

많은 경우 반응이 효소반응에 의한 것인지 아니면 환원된 flavins나 환원된 pyridine nucleotides와 같은 생물학적인 환원 물질들에 의해 비효소적으로 일어나는지 구분하기 어렵다. Nitro, diazo, carbonyl, disulfide, sulfoxide, alkene 및 pentavalent arsenic 등과 같은 많은 기능단은 환원되기 쉽다. Protonosil, tartrazine, nitrobenzene, chloramphenicol, clorazepam, methadone 및 naloxone 등의 약물이 해당한다.

### (1) Nitro reduction

방향족 아민은 bacterial nitroreductase system과 mammalian nitroreductase system 모두에 의한 환원이 일어나기 쉽다. 설득력있는 증거들이 이 일련의 반응이 P-450에 의해 촉진됨을 밝혔다. NADPH는 여전히 소비됨에도 불구하고 이것은 산소에 의해 저해된다. 예전의 연구자들은 flavoprotein reductase가 관계되었다고 제시해왔지만 이것이 옳지 않은지 두 개의 기전 모두가 일어나는지 아직 확실치 않다. 하지만 FAD 또는 FMN의 높은 농도가 nitro group의 비효소적 환원을 촉진하는 것은 확실하다.

### (2) Azo reduction

Azo reduction을 위한 필요조건은 nitro reduction의 경우와 유사하다. 즉 anaerobic conditions과 NADPH이다. 이들은 또한 CO에 의해 저해되며 P-450에 관여한다. Azo bond를 환원하는 포유류 세포의 능력은 낮은 편이며 intestinal microflora가 그 역할을 수행할 수도 있다.

### (3) Disulfide reduction

Drug disulfiram(antabuse)과 같은 몇몇 disulfide는 그들의 sulfhydryl constituent로 환원된다. 많은 이와 같은 반응은 세 단계를 거치는데 마지막 반응은 glutathione(GSH)을 공동인자(보조요인, cofactor)로 사용하며 glutathione reductase에 의해 촉진된다.

### (4) Ketone and aldehyde reduction

Aldehyde와 ketones의 환원 외에도 alcohol dehydrogenase의 약 반응을 통해 aldehyde reductase가 이 화합물을 환원할 수 있다. 이 reductase는 NADPH-dependent하며 적은 분자량의 cytoplasmic enzyme이며 간, 뇌, 신장 및 기타 조직에서 발견되

어 왔다.

### (5) Sulfoxide reductase

Sulfoxide의 환원은 포유류의 조직에서 발생하는 것으로 알려져 왔다. 간의 soluble thioredoxin-dependent 효소는 몇몇 경우에 대해 관련이 있다. Cytoplasm에서의 환원이 그 뒤를 따르는 endoplasmic reticulum에서의 산화는 특정약물들의 in vivo half-life를 연장시킬 수 있는 재생의 한 형태로 제시되어 왔다.

## 3) 가수분해 (hydrolysis)

Carboxylesterase와 amidase activity가 있는 효소는 몸에 광범위하게 분포되어 많은 조직과 microsomal fraction과 soluble fraction에서 발생한다. 그들은 다음의 반응을 촉진시킨다.

$RC(O)OR' + H_2O \rightarrow RCOO^- + HOR'$  Carboxylester hydrolysis

$RC(O)NR'R'' + H_2O \rightarrow RCOOH + HN'R'R''$  Carboxamide hydrolysis

$RC(O)SR' + H_2O \rightarrow RCOOH + HSR'$  Carboxythioester hydrolysis

Ester 및 amide 화합물의 일부는 microsome에 의해 환원되며 아미드계 가수분해가 대표적이다. Procaine, succinylcholine, aspirin, clofibrate, methylphenidate, procainamide, lidocaine 및 indomethacin 등의 약물이 이에 해당한다.

## 4) 미 microsome에 의한 환원 및 가수분해

### (1) 환원

이중결합을 할로겐화(halogenation)시킨다.

### (2) 가수분해

비특이성 esterase에 의한 가수분해가 그 예에 속한다.

## 4. 제2상 반응 (phase II reaction)

Phase I 대사산물과 hydroxyl, amino, carboxyl, epoxide 및 halogen 등과 같은 기능단을 함유하는 다른 외래성 물질의 대사는 내인성 metabolite와 함께 포함반응(conjugate reaction)을 경험할 수 있으며 이러한 포함을 집합적으로 phase II reaction이라 부른다. 문제가 되는 내생적인 metabolite는 sug-

ars, amino acids, glutathione 및 sulfate 등을 포함한다. 포함반응의 결과는 거의 대부분 다른 母약물에 비해 극성은 더하고 독성은 덜하며 더 쉽게 배설된다.

포함반응에는 주로 몇몇의 고에너지 매개체에 의한 활성화과정이 필요하며 두 가지의 일반적인 형태로 구분되어 왔다. Type I의 경우 activated conjugate agent가 약물과 같은 기질과 결합하여 conjugated product를 생성하고 type II의 경우 기질이 활성화되고 그 다음 amino acid와 결합하여 conjugated product를 생성한다. Sulfate와 glycoside의 형성은 type I의 예이고 type II에는 주로 amino acid conjugation이 포함된다.

### 1) Glucuronide 포함

가장 광범위하게 그리고 빈번하게 일어나는 포함반응 중의 하나로서 glucose-1-phosphate로부터 uridine diphosphate glucose(UDPG)와 uridine diphosphate glucuronic acid(UDPGA)의 형성이 필수적이다. 이와 같은 합성은 주로 간의 가용성 분획(soluble fraction)에서 일어나며, 신장, 장관 및 피부에서도 일어난다. UDPGA는 세포내의 microsome층에 존재하는 UDP-glucuronyltransferase의 도움을 받아 각종 물질과 결합하여 수용성이 매우 높은 포함물을 형성하여 용이하게 체외로 배설되어 해독작용을 수행하는 것이다. 이렇게 glucuronide 포함은 해독작용에 의해 아주 중요한 역할을 수행하지만 반드시 포함의 결과 독성물질을 해독시키는 것만은 아니다. 때로는 포함의 결과 더욱 독성이 강한 대사물을 합성하기도 한다.

Morphine, acetaminophen, diazepam, N-hydroxydapsone, sulfathiazole, meprobamate, digitoxin 및 digoxin 등의 약물이 해당한다.

### 2) Sulfate 포함

Sulfate포함은 독성물질의 해독뿐 아니라 일부 생체내의 내인성 물질의 합성에도 관여하는 것으로 알려져 있으며 사람을 포함한 척추동물 이외에도 무척추동물, 곰팡이류 심지어 박테리아에서도 이런 포함이 일어나는 것으로 알려져 있다. Sulfate포함은 ester의 형태로 1급·2급·3급 alcohol과 phenols 및 arylamines 등의 물질과 반응하여 일어나며

이 반응에는 많은 에너지가 필요하므로 ATP와 sulfate이온을 이용하여 최종적으로 포함에 사용되는 adenosine 5'-phosphosulfate(PAPS)의 합성이 필수적으로 일어나야 한다.

Estrone, aniline, 3-hydroxycoumarin, acetaminophen 및 methyl dopa 등의 약물이 해당한다.

### 3) 메틸화 반응(methylation)

Methylation 역시 에너지를 필요로 하는 포함반응으로서 amino기, hydroxyl기 및 thiol기 등이 이런 반응에 의해 포함되며 이 반응은 다양한 methyltransferase에 의하여 수행되며 메틸기는 ATP와 methionine을 이용하여 합성되는 S-adenosyl methionine(SAM)으로부터 공급된다.

Dopamine, epinephrine, pyridine, histamine 및 thiouracil 등의 약물이 해당한다.

### 4) Glutathione 포함

Glutathione(GSH)은 생체내에서 여러 가지 경로로 자체 생산되는 내인성 물질이며 광범위한 독성 물질과 결합하여 최종적으로 L-acetylcystein과 포함된 형태인 mercapturic acids로 전환되어 생체외로 배설된다. 이런 포함반응은 glutathione-S-transferase라는 효소의 도움을 받아 보다 쉽게 일어난게 되나 독성물질의 성질에 따라 반드시 필요한 것은 아니다.

GSH의 sulfhydryl기(-SH)는 구핵적인 물질(nucleophile)로서 약물의 친전자성 물질(electrophile)을 강력하게 공격하는 성질 때문에 GSH가 독성학적인 면에서 아주 중요한 역할을 수행할 수 있도록 하여 준다.

Ethacrynic acid 및 bromobenzene 등의 약물이 해당한다.

### 5) 아세틸화 반응 (acetylation)

아세틸화는 acetyltransferase라는 효소의 도움을 받아 acetyl-CoA라는 기질을 제 1상 반응을 거친 대사된 독성물질에 추가시키는 작용을 촉진한다. 이런 아세틸화의 능력은 종속에 따라 그리고 유전적인 특성에 따라 각기 다르며 isoniazid, clonazepam, dapsone 및 mescaline 등의 약물이 해당한다.

## 6) 아미노산 포함

Carboxylic기를 가지고 있는 약물은 주로 간장과 신장에서 아미노산 포함의 형태로 배설된다. 이 때 주로 이용되는 아미노산은 종별로 각기 달라서 사람을 포함한 포유류는 glycine, glutamine, arginine 및 taurine을 이용한다.

ATP와 CoA존재하에서 반응하여 acyl-CoA를 만들고, 이것이 아미노산의  $\alpha$ -amino group을 acyl화 하여 peptide포합을 형성하는 과정을 거친다.

## 7) Rhodanese

맹독성인 cyanide의 해독에 중요한 작용을 하는 반응이며, 미토콘드리아 효소인 rhodanese에 의해 촉진된다.

## 5. 간 이외의 생체대사

### 기타기관들

독성물질의 생체내 대사는 주로 간에서 행해지지만 때에 따라서는 간 이외의 다른 조직에서의 대사가 중요한 역할을 할 수도 있다. 대사속도는 간에서보다 느리고, 전체적인 대사용량도 작지만 이러한 조직에서의 대사는 몇몇 종류의 물질대사에 매우 중요한 의미를 갖는다. 간 이외의 조직에서는 기관을 구성하는 총세포 집단 중에 한 두 종류의 세포에 국한되어 있다.

예를 들면 cytochrome P-450 monooxygenase가 폐에서는 clara cell 및 type II cell에, 신장에서는 proximal tubular epithelial cell에 집결해 있는 반면, 제2상 포함효소는 좀 더 광범위하게 분포되어 있다. 실제로 간 이외의 조직에서는 제 2상 반응은 cytochrome P-450 반응보다 조금 더 높거나 비슷한 정도로 일어난다.