

芳基烃受体及其转录调控的细胞色素 P4501A 在 环境污染所致毒性中的作用

叶 旋, 王宇光, 高 月*

(军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 北京 100850)

摘要: 芳基烃受体属于碱性螺旋-环-螺旋蛋白超家族的转录因子。环境污染物激活芳基烃受体, 上调 *cyp1a* 的表达, 诱导自身的 I 相代谢, 增加代谢中间体的生成, 代谢中间体与生物大分子结合, 造成机体损伤。环境污染物同时可激活芳基烃受体并改变一系列与细胞增殖、细胞周期进程和凋亡相关基因的表达, 导致机体损伤并诱发肿瘤。

关键词: 受体, 芳基烃; 细胞色素 P450 1A1; 细胞色素 P450 1A2

中图分类号: R962

文献标识码: A

文章编号: 1000-3002(2008)04-0316-05

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2008.04.013

芳基烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) 是一种能被特异配基活化的转录因子, 属于碱性螺旋-环-螺旋 (basic helix-loop-helix, bHLH)/Per-Arnt-Sim (PAS) 蛋白超家族, 具有化学感应和生理调节作用^[1]。细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 1A1/2 是受 AhR 转录激活的重要 I 相代谢酶^[2]。AhR 参与器官发育, 内源性和外源性物质的生物转化, 介导环境污染物的多种毒性作用。虽然已有大量文献报道 AhR 及其介导的毒性反应, 但是 AhR 的生理作用及其介导环境污染物的毒性机制仍知之甚少。本文讨论 AhR, CYP1A1 和 CYP1A2 的相互关系, 与细胞内信号的相互作用, 旨在对 AhR-CYP1A1/2 介导的毒性机制有进一步的认识。

1 芳基烃受体与细胞色素 P4501A

1.1 芳基烃受体

AhR 在所有的脊椎动物细胞中都有表达, 至少调控 3 种 I 相反应代谢酶: CYP1A1, CYP1A2 和 CYP1B1, 4 种 II 相反应代谢酶: NAD(P)H 醌氧化还原酶 [NAD(P)H: quinone oxidoreductase], 醛脱氢酶 3 (aldehyde dehydrogenase 3), UDP 葡萄糖苷转移酶 (UDP glucuronosyltransferase) 和谷胱甘肽转移

酶 (glutathione transferase)。AhR 在氨基端含有一般转录因子共有的 bHLH 序列, 与 DNA 结合和 AhR 二聚化有关。AhR 的配基包括多环芳香烃、多卤代芳香烃、吡啶和色氨酸衍生物等。人的 AhR 基因至少存在 9 个突变, 在 13 种近交系小鼠中存在着 2213 种突变^[3]。

1.2 细胞色素 P4501A1 及细胞色素 P4501A2

在人体内只发现 CYP1A 亚家族 CYP1A1 和 CYP1A2。 *cyp1a1*, *cyp1a2* 基因均定位于第 15 号常染色体上, 相隔 23 kb, 之间不存在开放的阅读框, 共享 5' 端转录调控区, 以不同的方向转录。CYP1A2 仅在肝中以组成型方式表达, 约占肝 CYP 总蛋白量的 10%。在诱导的情况下, 可以在肝、结肠、肺和脑检测到 CYP1A2, 全身组织都可检测到 CYP1A1; 非诱导情况下, 不能在肝脏检测到 CYP1A1。CYP1A1 的广泛分布与 CYP1A2 分布和诱导的组织特异性, 提示 CYP1A2 可能主要在代谢外源物方面起主要作用。CYP1A2 的组织特异性分布被认为与不同组织 *cyp1a2* 转录调控区特异位点 CpG 的甲基化有关。超甲基化抑制其表达, 去甲基化增强其表达^[4]。

2 芳基烃受体作为关键因子转录调控细胞色素 P4501A

2.1 芳基烃受体调控细胞色素 P4501A 的转录

失活状态的 AhR 定位于细胞质, 与热休克蛋白 (heat shock protein 90, Hsp90)、伴侣蛋白 p23 及亲免疫素样蛋白——乙型肝炎病毒 X 蛋白结合蛋白 (hepatitis B virus X-associated protein, XAP2) 形成复合物。P23 和 XAP2 的作用在于保持复合物的稳定性。与配基结合之后, AhR 与复合物分离, 进入细胞核内, 与 AhR 的分子伴侣 AhR 核易位子 (AhR nuclear translocator, Arnt) 组成异源二聚体 (AhR/Arnt)。AhR/Arnt 与 CYP1A 上游增强子序列中的多处外源性响应元件异生物代谢酶 (xenobiotic metabolizing enzyme, XME) 结合, 改变染色体结构, 使得基本转录因子 SP1 更容易与转录起始区结合, 增强 CYP1A 的转录。AhR 通过募集转录因子受体相互作用蛋白 140 (receptor interacting protein 140) 和甾体类受体共激活受体因子 (steroid receptor coactivator-1)、Arnt 通过与转录因子 cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP response element binding protein) 的相互作用, 增强 AhR/Arnt 对 CYP1A 的转

收稿日期: 2007-11-09 接受日期: 2008-01-21

作者简介: 叶 旋 (1980 -), 男, 湖南桃源人, 药理学硕士研究生, 主要从事药物代谢酶研究。

* 联系作者 E-mail: gaoyue@nic.bmi.ac.cn Tel: (010) 66931312 Fax: (010) 66931312

录^[5]。

磷酸酶作用后, AhR/Arnt 与 XME 的结合被阻断。AhR 存在蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 和 PKC 位点, cAMP 也可以不依赖 Arnt, 通过蛋白相互作用直接活化 AhR^[6]。已发现的磷酸化位点 Tyr372 和 Ser348 的点突变对 AhR/Arnt 与 XME 的结合没有影响, 提示可能存在其他的磷酸化位点。细胞核内存在 AhR 抑制因子 (AhR repressor, AhRR), 与 Arnt 形成组成型同源二聚体, 结合 XME, 抑制 CYP1A 的表达^[5]。AhRR 也可能通过与 CYP1A 相关转录因子相互作用的方式, 不依赖 Arnt, 抑制 CYP1A 的表达^[7]。AhRR 基因的转录起始区发现了多个 XME 拷贝, AhRR 的表达呈 AhR 依赖的诱导^[5]。AhR/Arnt 可能在激活 CYP1A 的同时, 通过与 AhRR 转录起始区 XME 结合, 上调了 AhRR 的表达, 从而实现对 CYP1A 的负反馈调节。

AhR 可能在内源性配体, 维持 AhR 的组成型活性。在不表达 CYP1A1 的肝 SK-HEP-1 细胞中, AhR 的配基 2,3,7,8-四氯二苯-*p*-二噁英 (tetrachlorodibenzodioxin, TCDD) 不能诱导 CYP1A1 和 XME 依赖的报道基因。在没有 TCDD 作用条件下, 转染 CYP1A1 或 AhR 均可以增强 XME 依赖的报道基因的表达。AhR 抑制剂降低了 XME 依赖的报道基因的组成型表达水平。CYP1A1 可能通过降解该内源性配体, 消除其对 AhR 的作用, 影响 AhR-CYP1A 转录途径^[8]。

2.2 其他核受体与芳基炔受体-细胞色素 P4501A 的相互作用

雌激素受体 α 作为转录共激活子, 与 CYP1A1 增强子和 TATA 处的转录起始复合物相互作用, 增强 CYP1A1 的表达。这种增强作用呈 TCDD 浓度和时间依赖性。TCDD 未能通过影响雌激素受体 α 转录起始复合物, 发挥调节雌激素受体 α 的作用^[9]。CYP1A2 能够羟化雌激素的第二位碳, 因此减弱雌激素对雌激素受体的作用^[10], 从而可能下调 CYP1A1 的表达。

AhR 与维 A 酸受体 (retinoic acid receptor, RAR) 存在相互作用。在 MCF-7 乳腺癌细胞中, TCDD 激活了 RAR 依赖的报道基因, 并呈剂量依赖性。免疫共沉淀实验表明, AhR 与 RAR α 沉默子维 A 酸和甲状腺受体沉默子介导体 (silencing mediator of retinoid and thyroid receptors, SMRT) 发生相互所用。AhR 可能通过与 SMRT 相互作用, 消除了 SMRT 对 RAR α 的抑制作用, 从而在没有 RAR α 配基的情况下, 活化 RAR α ^[11]。

3 芳基炔受体-细胞色素 P4501A 介导的环境污染物毒性

环境污染物中存在的多环芳香烃 (polycyclic aromatic hydrocarbons, PAH), 杂环芳胺和多卤代芳香烃 (polyhalogenated aromatic hydrocarbons, PHAH) 被认为具有潜在的免疫抑制、致畸、基因毒性和致癌毒性。PAH 及 PHAH 主要由 CYP1A1

代谢, 杂环芳胺主要由 CYP1A2 代谢^[12]。一般认为, 它们通过以配体的形式与 AhR 结合, 转录激活 CYP1A1/2, 从而诱导自身的代谢。其高度亲电性代谢中间产物与 DNA 和蛋白质的共价结合所导致的染色质形态改变、基因表达改变、蛋白质分子功能失常和氧化应激等是其毒性产生的主要原因。因此, PAH, PHAH 和杂环芳胺所产生的毒性并非与 CYP1A1/2 活性简单相关。

微粒体与 PAH 共孵育实验表明, 由于 PAH 中间代谢产物与 DNA 和蛋白质形成加合物, 因此, CYP1A1 活性减弱将减少加合物的形成, 从而降低毒性^[12]。在体实验表明, *cyp1a1*^{-/-} 小鼠口服给予 PAH 后迅速死亡。药代动力学分析表明, PAH 蓄积量远高于正常小鼠, 在所有组织中, PAH-DNA 加合物远高于正常小鼠, 并且发生了免疫抑制, 而正常小鼠未发生免疫抑制。*cyp1a2*^{-/-} 小鼠口服 PAH 后, PAH-DNA 加合物增加, 并发生恶性肿瘤。*AhR*^{-/-} 小鼠表现出低存活率, 低生育力及肝脏静脉发育不全, 缺少基础及所有的诱导型 CYP1 表达, 但对 PAH 诱导的恶性肿瘤有抵抗能力^[13]。

离体实验不能完全反映机体的实际代谢情况。基因敲除的小鼠 CYP1A1/2 参与的特异性代谢途径被阻断, 但体内可能存在针对 PAH 的代偿代谢途径 (CYP1B1, CYP2C, CYP2A 和含黄素单加氧酶), 因此, PAH-DNA 加合物的产生未被阻断^[13]。以上实验结果反映出环境污染物所致毒性的复杂性, 而且显示 AhR 在致癌毒性中的重要作用。致癌毒性也是 AhR 介导的环境污染物毒性研究中的主要方面。

AhR 除了调控前述的 I 相代谢酶和 II 相代谢酶外, 还参与大量的基因表达调控 (如图 1 所示)。这些基因与细胞增殖、细胞周期进程和凋亡相关^[6]。基因芯片分析认为, 在 PAH 作用的 HepG2 细胞中, 310 个基因表达水平发生了改变。其中 202 个基因表达的改变需要蛋白质的合成, 可能为 AhR 的间接调控基因, 剩余的 108 个基因的表达独立于蛋白质的合成, 可能受 AhR 直接调控^[5]。基于 *AhR*^{-/-} 与正常小鼠基因表达比较, PAH 作用时 456 个基因表达改变与 AhR 相关, 在没有 PAH 作用时, 389 个基因表达与 AhR 相关。PAH 作用于 *AhR*^{-/-} 小鼠, 仅有 32 个基因表达发生改变。以上资料显示, AhR 参与了正常的生理功能, AhR 在 PAH 所引起的基因表达改变中起着重要作用^[14]。*AhR* 突变大鼠显示了 AhR 在环境污染物所致肝脏肿瘤发生中的关键作用, 特别是对毒性有抵抗的 *AhR* 点突变大鼠系表现出与酶诱导、胸腺萎缩和肿瘤发生非相关^[15]。CYP1A 与其他受 AhR 调控的一系列基因联合作用, 介导了环境污染物的毒性。

4 芳基炔受体-细胞色素 P4501A 激活与肿瘤

动物实验表明, 某种特定 CYP 活性升高与暴露于前致癌物后的肿瘤发生率密切相关。流行病学研究表明, 同种暴露条件下, 特定 CYP 高代谢表型个体患肿瘤的概率更高。

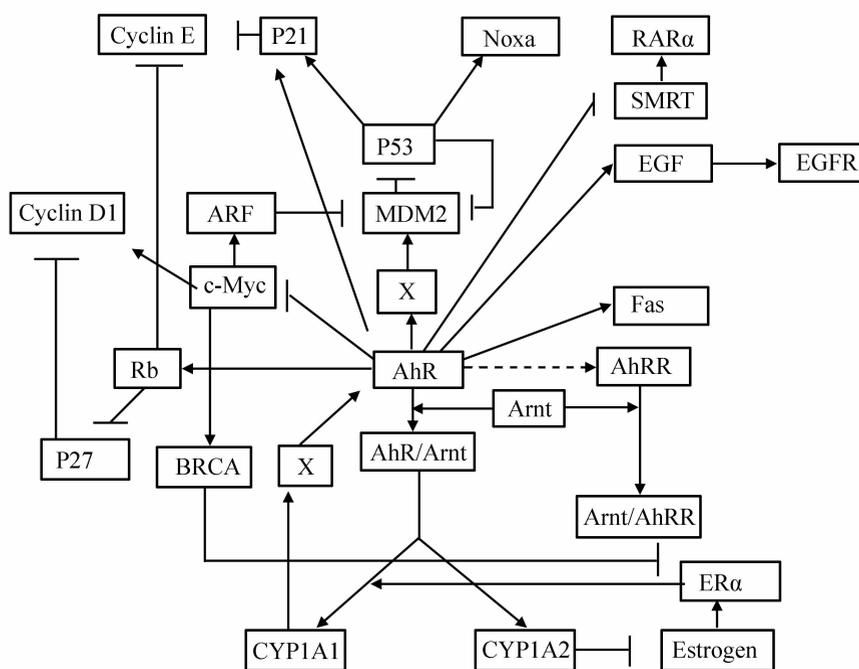


图 1. 芳基羟受体-CYP1A 相关的细胞内信号。AhR: 芳基羟受体; Arnt: AhR 核转位分子; AhRR: AhR 抑制子; CYP1A1: 细胞色素 P450 1A1; CYP1A2: 细胞色素 P450 1A2; ERα: 雌激素受体 α; BRCA: 乳腺癌敏感性基因; Rb: 成视网膜细胞瘤抑制蛋白; ARF: 选择性阅读框肿瘤抑制蛋白; MDM2: 小鼠双微基因 2; EGF: 表皮生长因子; EGFR: 表皮生长因子受体; SMRT: 维 A 酸和甲状腺受体沉默子介导体; RARα: 维 A 酸受体 α; X: 未知因子。

一般认为,较高的 CYP 活性将增加前致癌物的活化,导致更高的肿瘤发生率。由于环境污染物激活 AhR, CYP1A 上调,导致环境污染物活化,参与肿瘤起始 (initiation)。AhR 通过调控一系列基因的表达,影响细胞凋亡、细胞周期进程以及细胞间接触抑制,参与肿瘤的发生 (promotion) 和发展 (progression)。AhR-CYP1A 相互影响,在肿瘤发生的不同阶段发挥不同的作用。

4.1 细胞色素 P4501A 基因表达上调参与肿瘤起始阶段

环境污染物通过与 AhR 结合转录激活了 CYP1A1/2 等 I 相药物代谢酶的表达,增加了自身代谢,使代谢中间产物增加,与 DNA 和蛋白质加合物生成增加,导致不可逆的基因改变。发生了不可逆基因改变的细胞在组织学上与正常细胞不同,一般呈谷胱甘肽 S 转移酶阳性,被称为酶改变病灶^[16]。酶改变病灶可以因凋亡而被清除,也可由肿瘤起始因素作用而被克隆选择形成肿瘤前体细胞。

4.2 芳基羟受体激活导致肿瘤发生

AhR 介导的 TCDD 对正常细胞和酶改变病灶的不同作用,使得酶改变病灶细胞病变累积、扩大,从而形成肿瘤前体细胞,被认为是癌症发生的关键。TCDD 由于其体内高稳定性、低基因毒性以及与 AhR 高亲和力,在环境污染物致癌研究中作为肿瘤前体细胞形成的诱导物质使用。到目前为止,发现 AhR 影响 P53、Rb 蛋白 (retinoblastoma protein)、Fas、c-Myc、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α)、表皮生长因子 (epidermal growth factor) 和转化生长因子 β (transforming growth factor-β) 等,从而影响细胞周期进程和凋亡,很可能在肿瘤的发生中有重要意义。

在酶改变病灶中,TCDD 抑制 P53 介导的凋亡。TCDD 被认为降低了二乙基亚硝胺 (一种基因毒性物质) 所诱导的 P53 蓄积^[17]。AhR 介导的 *c-jun* 活化能够抑制 P53 表达^[18]。P53 可以通过 P21 介导生长阻滞,或通过 Bcl-2 家族成员如 Noxa 介导凋亡。在酶改变病灶中,凋亡明显地被 TCDD 所抑制,小鼠双微基因 2 (murine double minute 2, *mdm2*) 被以组成型方式上调,同时 P53 介导的基因毒性应激反应被降低^[19]。被 TCDD 活化的 AhR 可能通过某种激酶上调 MDM2 的活性,从而抑制 P53 表达。

AhR 在转录水平组成型抑制原癌基因 *c-myc*, 导致细胞周期阻滞,并下调 P53。AhRR 参与了 AhR 对 *c-myc* 的组成型抑制^[20]。*c-myc* 的表达产物 *c-Myc* 转录因子与其他转录因子 MAX, MAD 和 Mxi-1 结合形成异源二聚体。*c-Myc*-MAX 异源二聚体能够激活周期蛋白 D1 (cyclin D1)、乳腺癌敏感性基因 1 (breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)、周期蛋白依赖激酶 4 (cyclin-dependent kinase-4, CDK4) 和选择性阅读框肿瘤抑制蛋白 (alternate reading frame tumor-suppressor protein, ARF) 等。周期蛋白 D1 和 CDK4 与 G₁/S 期进程相关,BRCA1 是激活蛋白激酶-检查点激酶 1 (check point kinase 1, CPK 1) 不可缺少的,CPK 1 调节 DNA 损伤诱发的 G₂/M 期停止。BRCA1 具有抑制雌激素受体激活的功能。ARF 抑制 MDM2,从而影响了 P53 的功能。AhR 可能通过抑制 *c-myc* 的转录激活,组成型下调了周期蛋白 D1, CDK4, BRCA 和 ARF 等,造成 G₁/S, G₂/M 期阻滞,并通过下调 ARF,减弱对 MDM2 的抑制作用,导致 P53 下调。

AhR 通过 Rb 以及 P21 介导 G₁/S 期阻滞。AhR 与高度

磷酸化的 Rb (pRb) 相互作用, 导致了细胞 G₁/S 期阻滞。TCDD 介导与 Rb 相关的 G₁/S 期阻滞可能存在 2 种机制: ① Rb 与 AhR/Arnt 异源二聚体形成复合物, 诱导细胞周期依赖蛋白激酶抑制剂 P27 的表达^[21]。② AhR-Rb 与转录因子 E2F 和 DP(与 E2F 结合, 参与转录激活) 形成四聚体复合物, 抑制了一系列进入 S 期必需的基因表达, 如周期蛋白 E^[22]。AhR 还可以通过直接与细胞周期依赖蛋白激酶 P21 的第一个内含子中 XME 结合, 诱导 P21 表达, 从而抑制周期蛋白 E-cdk2 激酶活性, 导致 G₁/S 阻滞^[22]。

同时, AhR 也可通过表皮生长因子促进细胞生长。表调蛋白(epiregulin)是一种生长调节因子, 属于内皮生长因子家族。实时定量 PCR 和报告基因实验均发现 TCDD 诱导了表调蛋白的表达。在免疫共沉淀实验中, 通过 AhR 抗体作用发现, 在 TCDD 暴露条件下, 表调蛋白的转录启动子区域被占据。表调蛋白和 TCDD 剂量依赖性诱导原代大鼠胶质细胞的生长^[23]。在吸烟致癌实验中, 发现烟草提取物诱导了内皮生长因子双调蛋白(amphiregulin)的 mRNA 和蛋白表达。烟草提取物通过激活 PKA-cAMP 途径, 增加双调蛋白启动区 cAMP 响应元件结合蛋白的结合, 增强其转录活性。AhR 抑制剂可以阻断烟草提取物诱导的 cAMP 响应元件结合蛋白与双调蛋白启动区的结合, 从而抑制其转录。给予人口腔上皮细胞 MSK-Leuk1 细胞外源性的双调蛋白或暴露于烟草提取物, 可以增强 DNA 的合成, 内皮生长因子抑制剂可以阻断这种作用。AhR 可能通过激活 PKA-cAMP 途径, 增强内皮生长因子双调蛋白的转录, 从而增加 DNA 合成, 介导烟草的致癌作用^[24]。

4.3 芳基羟受体激活导致肿瘤发展

浸润和转移是肿瘤最隐蔽的和威胁生命的特征。细胞生长脱离接触抑制在肿瘤发展中十分关键。在体外环境中, 肝肿瘤细胞间的细胞联系要少于正常细胞。TCDD 作用于大鼠肝干细胞样细胞 WB-F344 后, 细胞接触抑制消失。TCDD 作用导致酪氨酸激酶 c-src 自细胞质定位于细胞膜, 同时表皮生长因子受体磷酸化作用增强。这可能是 TCDD 作用 WB-F344 细胞后, 生长抑制消失的原因^[16]。

TCDD 作用上皮细胞后, 细胞发生了明显的形态改变, 细胞骨架重构, 与细胞外基质联系增强, 细胞间联系减弱, 细胞迁徙能力增强。这种作用可以被细胞内组成型表达和活化 AhR 所模仿, 伴随着 JUN 氨基端激酶的活化, 能够被 JNK 抑制剂所阻断, 并且在 TCDD 作用 48 h 后出现。AhR 可能通过 JNK 途径, 调节细胞的可塑性, 使得细胞间生长抑制消失, 在肿瘤的发展中发挥作用^[25]。

5 结语

在 AhR-CYP1A 所介导的毒性反应中, CYP1A 并非简单的生物标志物。AhR 转录激活 CYP1A 的表达, CYP1A1 可能通过某种物质对 AhR 存在反馈调节, CYP1A2 通过雌激素受体影响 CYP1A1 的表达, CYP1A1 与 CYP1A2 存在相互作用。在环境污染所致毒性中, CYP1A 产生活性中间产物, 造成细胞不可逆的基因损伤, 导致了肿瘤的起始, 而 AhR 通过改

变一系列基因的表达, 最终导致肿瘤的发生和发展。AhR-CYP1A 在毒性反应中的作用还需在整体动物水平上进一步确证, 基因敲除和 RNA 干扰技术是有力的研究手段。AhR 和 CYP1A 在真核生物中广泛存在, CYP1A 从低等动物到高等动物非常保守, 提示 AhR 和 CYP1A 在基本生命活动中起作用。寻找 AhR 的内源性配基, 确证 CYP1A 的内源性底物, 进而阐明其生理作用是当前研究的热点。

6 参考文献:

- [1] Gu YZ, Hogenesch JB, Bradfield CA. The PAS superfamily: sensors of environmental and developmental signals [J]. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 2002, **40**:519-561.
- [2] Nebert DW, Roe AL, Dieter MZ, Solis WA, Yang Y, Dalton TP. Role of the aromatic hydrocarbon receptor and [Ah] gene battery in the oxidative stress response, cell cycle control, and apoptosis [J]. *Biochem Pharmacol*, 2000, **59**(1):65-85.
- [3] Nebert DW, Dalton TP, Okey AB, Gonzalez FJ. Role of aryl hydrocarbon receptor-mediated induction of the CYP1 enzymes in environmental toxicity and cancer [J]. *J Biol Chem*, 2004, **279**(23):23847-23850.
- [4] Jin B, Park DW, Nam KW, Oh GT, Lee YS, Ryu DY. CpG methylation of the mouse CYP1A2 promoter [J]. *Toxicol Lett*, 2004, **152**(1):11-18.
- [5] Mimura J, Fujii-Kuriyama Y. Functional role of AhR in the expression of toxic effects by TCDD [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2003, **1619**(3):263-268.
- [6] Bock KW, Köhle C. Ah receptor: dioxin-mediated toxic responses as hints to deregulated physiologic functions [J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, **72**(4):393-404.
- [7] Evans BR, Karchner SI, Allan LL, Pollenz RS, Tanguay RL, Jenny MJ, et al. Repression of aryl hydrocarbon receptor (AHR) signaling by AHR repressor: role of DNA binding and competition for AHR nuclear translocator [J]. *Mol Pharmacol*, 2008, **73**(2):387-398.
- [8] Shiizaki K, Ohsako S, Koyama T, Nagata R, Yonemoto J, Tohyama C. Lack of CYP1A1 expression is involved in unresponsiveness of the human hepatoma cell line SK-HEP-I to dioxin [J]. *Toxicol Lett*, 2005, **160**(1):22-33.
- [9] Matthews J, Wihlén B, Thomsen J, Gustafsson JA. Aryl hydrocarbon receptor-mediated transcription: ligand-dependent recruitment of estrogen receptor alpha to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-responsive promoters [J]. *Mol Cell Biol*, 2005, **25**(13):5317-5328.
- [10] Cribb AE, Knight MJ, Dryer D, Guernsey J, Hender K, Tesch M, et al. Role of polymorphic human cytochrome p450 enzymes in estrone oxidation [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, **15**(3):551-558.
- [11] Widerak M, Ghoneim C, Dumontier MF, Quesne M, Corvol MT, Savouret JF. The aryl hydrocarbon receptor activates the retinoic acid receptor alpha through SMRT antagonism [J]. *Biochimie*, 2006, **88**(3-4):387-397.
- [12] Nebert DW, Dalton TP. The role of cytochrome P450 enzymes in endogenous signalling pathways and environmental carcinogenesis

- [J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, **6**(12):947–960.
- [13] Uno S, Dalton TP, Dragin N, Curran CP, Derkenne S, Miller ML, *et al.* Oral benzo[a]pyrene in Cyp1 knockout mouse lines: CYP1A1 important in detoxication, CYP1B1 metabolism required for immune damage independent of total-body burden and clearance rate[J]. *Mol Pharmacol*, 2006, **69**(4):1103–1114.
- [14] Tijet N, Boutros PC, Moffat ID, Okey AB, Tuomisto J, Pohjanvirta R. Aryl hydrocarbon receptor regulates distinct dioxin-dependent and dioxin-independent gene batteries [J]. *Mol Pharmacol*, 2006, **69**(1):140–153.
- [15] Moennikes O, Loeppen S, Buchmann A, Andersson P, Itrich C, Poellinger L, *et al.* A constitutively active dioxin/aryl hydrocarbon receptor promotes hepatocarcinogenesis in mice[J]. *Cancer Res*, 2004, **64**(14):4707–4710.
- [16] Bock KW, Köhle C. Ah receptor- and TCDD-mediated liver tumor promotion: clonal selection and expansion of cells evading growth arrest and apoptosis[J]. *Biochem Pharmacol*, 2005, **69**(10):1403–1408.
- [17] Worner W, Schrenk D. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin suppresses apoptosis and leads to hyperphosphorylation of p53 in rat hepatocytes [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 1998, **6**:239–247.
- [18] Weiss C, Faust D, Dürk H, Kolluri SK, Pelzer A, Schneider S, *et al.* TCDD induces c-jun expression via a novel Ah (dioxin) receptor-mediated p38-MAPK-dependent pathway [J]. *Oncogene*, 2005, **24**(31):4975–4983.
- [19] Finnberg N, Silins I, Stenius U, Högberg J. Characterizing the role of MDM2 in diethylnitrosamine induced acute liver damage and development of pre-neoplastic lesions[J]. *Carcinogenesis*, 2004, **25**(1):113–122.
- [20] Yang X, Liu D, Murray TJ, Mitchell GC, Hesterman EV, Karchner SI, *et al.* The aryl hydrocarbon receptor constitutively represses c-myc transcription in human mammary tumor cells[J]. *Oncogene*, 2005, **24**(53):7869–7881.
- [21] Kolluri SK, Weiss C, Koff A, Göttlicher M. p27^{Kip1} induction and inhibition of proliferation by the intracellular Ah receptor in developing thymus and hepatoma cells [J]. *Genes Dev*, 1999, **13**:1742–1753.
- [22] Barnes-Ellerbe S, Knudsen KE, Puga A. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin blocks androgen-dependent cell proliferation of LNCaP cells through modulation of pRB phosphorylation[J]. *Mol Pharmacol*, 2004, **66**(3):502–511.
- [23] Patel RD, Kim DJ, Peters JM, Perdue GH. The aryl hydrocarbon receptor directly regulates expression of the potent mitogen epiregulin[J]. *Toxicol Sci*, 2006, **89**(1):75–82.
- [24] Du B, Altorki NK, Kopelovich L, Subbaramaiah K, Dannenberg AJ. Tobacco smoke stimulates the transcription of amphiregulin in human oral epithelial cells: evidence of a cyclic AMP-responsive element binding protein-dependent mechanism[J]. *Cancer Res*, 2005, **65**(13):5982–5988.
- [25] Diry M, Tomkiewicz C, Koehle C, Coumoul X, Bock KW, Barouki R, *et al.* Activation of the dioxin/aryl hydrocarbon receptor (AhR) modulates cell plasticity through a JNK-dependent mechanism[J]. *Oncogene*, 2006, **25**(40):5570–5574.

Roles of aryl hydrocarbon receptor regulating cytochrome P-450 1A in toxic responses caused by environmental pollutants

YE Xuan, WANG Yu-Guang, GAO Yue*

(Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

Abstract: Aryl hydrocarbon receptor (AhR) is a member of the basic helix-loop-helix/Per-Arnt-Sim (bHLH/PAS) superfamily. Environmental pollutants upregulate *cyp1a* by activating AhR, and increase the production of intermediates by inducing the phase I metabolism of themselves. Intermediates conjugating with biomacromolecule cause injury. AhR activated by environmental pollutants modifies a series of gene

expression involved in cell proliferation, cell cycle and apoptosis, which cause injury and cancer.

Key words: receptors, aryl hydrocarbon; cytochrome P-450 1A1; cytochrome P-450 1A2

* Corresponding author.