

PRACA POGLĄDOWA

Monooksygenazy zależne od cytochromu P-450 oraz enzymy II fazy przemian ksenobiotyków w łożysku.

P-450 cytochrome-dependent monooxygenases and phase II
xenobiotic metabolism enzymes in the placenta.

Stanisław Włoch

Klinika Położnictwa i Ginekologii, Katedry
Położnictwa i Ginekologii
SUM w Katowicach.

STRESZCZENIE

W części pierwszej omówiono organizację podstawowych ogniw monoooksygenaz zależnych od cytochromu P-450, różnice funkcjonalne wynikające z ich posadowienia we frakcji mikrosomalnej i mitochondrialnej komórek, podstawowe etapy realizowanych przemian, a także mechanizmy indukcji rodziny 1,2,3 i 4 CYP-450.

Następnie przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat monoooksygenaz w komórkach łożyska. Zwrócono uwagę, iż pomimo niskich zawartości mRNA i białka CYP-450 rodziny 1,2 oraz 3 w komórkach syncytiotroblastu na poziomie zaledwie kilkuprocentowym hepatocytów, układ ten może spełniać ważną rolę w uwalnianiu toksycznych metabolitów pośrednich, stwarzając zagrożenie dla zdrowia i rozwoju zarodka oraz płodu, zwłaszcza w I trymestrze ciąży. Owe zagrożenia zdecydowanie wzrastają w warunkach kontaktu ciężarnej kobiety z lekami, dymem papierosowym, alkoholem, narkotykami, które są efektywnymi induktorami lub inhibitorami CYP-450.

Omówiono także aktywność w łożysku enzymów II fazy przemian ksenobiotyków, w tym: UDP-glukonylotransferazy, transferazy S-glutationowej i sufotransferaz.

ADRES

DO KORESPONDENCJI:

Dr n. med. Stanisław Włoch
Klinika Położnictwa i Ginekologii,
Katedry Położnictwa i Ginekologii SUM
ul. Medyków 14, 40-752 Katowice
tel.: (+48 32) 789 47 01,
fax (+48 32) 252 53 02
e-mail: swloch@pron.pl

SŁOWA KLUCZOWE:

Cytochrom P-450, biotransformacja, ksenobiotyki, łożysko.

ABSTRACT

The first part of this paper contains the discussion of the organization of the basic P-450 cytochrome-dependent monooxygenases including the functional differences resulting from their location in the microsomal and mitochondrial fractions, the basic stages of the pertinent metabolic changes, and also, the mechanisms of induction of the Cyp.-450 in the families 1,2,3 and 4.

In the next part, the current state of knowledge on monooxygenases in the placental cells has been presented. Attention has been drawn to the fact that despite the low contents of both mRNA and CYP-450 protein in the families 1,2,3 and 4 in syncytiotrophoblast cells at the level of just several percent hepatocytes, this system may perform an important role in the release of indirect toxic metabolites, thus posing threat to the lives of either the embryo or the fetus, particularly in the first trimester of pregnancy. These risks substantially increase in situations where the pregnant woman has had contact with medicines, alcohol, narcotics or tobacco smoke, which are found to be effective CYP-450 inducers or inhibitors.

In the final part, the activity of Phase II xenobiotic metabolism enzymes in the placenta has been discussed, including UDP-gluconyltransferase, 5-glutathione transferase, and sulfotransferases.

KEY WORDS:

cytochrome P-450, biotransformation, xenobiotic, placenta.

W toku trwającej 1,5-2 mld lat ewolucji, organizmy żywe wykształciły efektywny, uniwersalny, a zarazem stosunkowo selektywny system biotransformacji ksenobiotyków [1]. Przekształca on zarówno substancje lipofilne, egzogenne, jak i endogenne w hydrofilne, rozpuszczalne w wodzie, tak aby mogły one pokonać próg nerkowy i opóścić ustrój wraz z moczem. Pierwszy etap wspomnianych przekształceń (tzw. faza I) realizowany przez monooksygenazy zależne od CYP-450 /EC.1.14.14.1/ zmierza do hydroksylacji, utleniania, lub redukcji cząsteczek ksenobiotyków lub endogennych produktów przemian. Kolejna natomiast (tzw. faza II) doprowadza do sprzęgnięcia powstałych metabolitów z kwasem UDP-glukuronowym, siarczanami, glutationem lub aminokwasami [2]. Faza I owych przemian katalizowana przez wspomniany układ może wieść do aktywacji metabolicznej substratów, wywołując efekty toksyczne, mutagenne lub kancerogenne [3]. Enzymy budujące układ monooksygenaz są produktami nadrodziny genów CYP-450 i obejmują około 2500 znanych sekwencji białek mikrosomalnych, mitochondrialnych, bakteryjnych i innych [4].

Pierwszą pełną sekwencję CYP-450 poznano w 1983r. Do 2003 roku sklasyfikowano 40 rodzin i 58 podrodzin (u ssaków 18 rodzin i 42 podrodziny). Proces definiowania poszczególnych sekwencji CYP-450 trwa nadal i jest odnotowywany w internecie na stronie (www.dr.nelson.utmem.edu.) [5]. W wątrobie szczurów do 2005r. zidentyfikowano 108 sekwencji CYP-450.

U większości ssaków, w tym u ludzi oraz u zwierząt doświadczalnych liczba aktywnych genów CYP-450 zazwyczaj nie przekracza 50, a zaledwie nieznaczny ich procent jest zaangażowanych w metabolizację ksenobiotyków.

CYP-450 uczestniczące w przemianach ksenobiotyków dysponują nakładającą się, a więc ograniczoną specyficznością substratową, a także dużą gotowością do indukcji swej syntezy, która może w poważnym stopniu modyfikować przewidywane, czy niepożądane skutki zatrucia lub terapii [1].

Poza CYP-450, który jest najbardziej specyficznym ogniwem systemu, w jego skład wchodzi białka dostarczające równoważniki elektroredukcyjne, zapewniające sprawny tok przemian, a mianowicie: NADPH-reduktaza CYP-450 /EC.1.6.2.4./, NADH-reduktaza CYP-b₅ /EC.1.6.2.2/ oraz CYP-b₅. Ważnym, niespecyficznym składnikiem łańcucha zawartym w błonach mikrosomów, otoczki jądrowej, plazmolemy i mitochondriów, ściśle współpracującym z monooksygenazami jest fosfatydylocholina – fosfolipid kształtujący optymalne otoczenie CYP-450, CYP-b₅ oraz reduktaz w błonach oraz ich wzajemne dopasowanie i współdziałanie [6].

CYP-450 jest hemoproteiną typu b zawierającą w centrum aktywnym protoporfirynę IX. Masa cząsteczkowa jego poszczególnych izoform waha się w przedziale od 43000 do 60000 daltonów. Żelazo grupy hemowej tworzy wiązania koordynacyjne dzieląc elektrony z czterema atomami azotu pierścienia tetrapirrolowego oraz z atomem siarki cysteiny wchodzącej w skład części białkowej CYP-450. Po-

wiązanie żelaza grupy hemowej z wspomnianą siarką cysteiny nadaje cytochromowi szczególne właściwości enzymatyczne. Ostatnim ligandem żelaza jest cząsteczka wody, a jej zastąpienie przez tlenek węgla powoduje charakterystyczne przesunięcie pików Sorreta w kierunku widma czerwonego (450nm). Stąd i nazwa nadrodziny CYP-450 [4].

Wyniki badań porównawczych (analiza sekwencji, mutacje, mapowanie z pomocą przeciwciał) sugerują, iż N-koniec łańcucha polipeptydowego enzymu przenika przez błonę i sięga do przestrzeni lumenalnej siateczki śródplazmatycznej. Zbudowany jest z aminokwasów hydrofobowych, przypominających sekwencję sygnałową białek sekrecyjnych. Tworzy on tzw. domenę kotwiczącą. Determinanty antygenowe CYP-450 są natomiast zlokalizowane w C-końcu łańcucha. Tam też lokują się domeny wiążące donory elektronów: NADPH-reduktazę CYP-450 i NADH-reduktazę CYP- b_5 oraz centrum katalityczne enzymu [1,4].

NADPH-reduktaza CYP-450 pełni rolę głównego partnera CYP-450 dostarczając równoważniki redukcyjne. Stanowi produkt pojedynczego genu i posiada masę cząsteczkową 76000-80000 daltonów. Wiąże się z błoną za pomocą krótkiego fragmentu transbłonowego zlokalizowanego w końcu aminowym cząsteczki. W odcinku karboksylowym łańcucha dysponuje natomiast domenami wiążącymi w równomolarnych ilościach NADPH, FAD, FMN. Również w tym fragmencie łańcucha zawarta jest domena odpowiedzialna za wiązanie metabolizowanego substratu. Obok NADPH, CYP-450 może przejmować elektrony z NADH chociaż K_m dla NADH jest o rząd wielkości większe niż dla NADPH.

Izoformy CYP-450 zlokalizowane natomiast w mitochondriach nie korzystają z NADPH reduktazy jako donora elektronów, lecz z żelazosiarczowego białka zwanego adrenodoksyną oraz flawoproteiny - reduktazy adrenodoksyny zawierającej FMN [4]. W mitochondriach metabolizowane są głównie, chociaż nie wyłącznie substraty endogenne takie jak: cholesterol, kwasy żółciowe, hormony sterydowe, witamina D. Przykładowo są to cytochromy CYP11A1 i CYP11B1, uczestniczące w syntezie pregnenolonu i kortyzolu. Zawarte w mitochondriach frakcje CYP-450 metabolizujące ksenobiotyki dysponują zaledwie 10% aktywności izoform obecnych w mikrosomach wątroby.

CYP-450 przeprowadza reakcję monooksygenacji wielu substratów przy udziale tlenu cząsteczkowego, który po aktywacji i rozbiściu podstawia jeden z jego atomów w miejsce wody w centrum aktywnym. Owo podstawienie umożliwia rozpoczęcie cyklu przemian, w którym zarówno wymieniony powyżej tlen, jak i metabolizowany substrat przechodzą przez wiele reaktywnych form pośrednich często o charakterze wolnorodnikowym. W konsekwencji dokonujących się przemian, atom wodoru w metabolizowanym substracie zostaje zastąpiony atomem tlenu. Stąd i termin omawianej przemiany – monooksygenacja [7]. Aktywność monooksygenazowa cytochromu to nie jedyna forma jego potencjalnej aktywności. Może on bowiem w określonych warunkach kształtować reakcje typowe dla oksydaz, izomera, reduktaz i peroksydaz.

Cytochromy P-450 uczestniczące w przemianach ksenobiotyków wchodzi w skład czterech pierwszych rodzin (CYP1, CYP2, CYP3, CYP4), z których każda metabolizuje i jest indukowana przez inne związki chemiczne [1]. Rodzinę CYP1 indukują WWA, TCDD, *NF κ B 3MC, CYP2 - Pb, CYP3 - GS, CYP4 - PP [8,9,10,11,12]. Ze względu na nakładającą się specyficzność substratową wymienionych czterech rodzin cytochromów rolę efektywnych induktorów spełniają także inne ksenobiotyki. Sam termin indukcja oznacza powiązany z wielkością dawki metabolizowanego substratu wzrost aktywności monooksygenazowej wynikający z przyrostu liczby cząsteczek CYP-450. Pomnożenie białka może dokonywać się także na etapie translacji i potranslacyjnie [13].

W indukcji CYP1A1 i CYP1A2 rolę szczególną odgrywają: receptor AhR, który odpowiada za wiązanie metabolizowanego substratu, AhRR konkurujący z receptorem o substrat oraz białko Arnt pośredniczące w powiązaniu kompleksu Ah - substrat z promotorem genu [1,9,10,11,14].

Rolę stabilizującą dla receptora Ah spełniają dwie cząsteczki białka Hsp-90, białko XAP $_2$, p23, broniące go przed przedwczesnym strawieniem w proteasomach. Pod kontrolą AhR znajdują się nie tylko geny CYP1A1 i 1A2 lecz również geny enzymów II fazy biotransformacji np. UGT $_1$, NADPH reduktaza azotynowa, GST. Kontroluje także aktywność PLA $_2$, GGT, PKC, enzymów przemian fosfatydylocholino, kwasu arachidonowego, deacylacji lipidów, białek zaangażowanych w proliferację komórki.

rek, regulujących cykl komórkowy, apoptozę [10,14,15,17].

Rolę induktorów CYP-450 rodziny 2 obok Pb spełniają: fenytoina, cyklofosfamid, niektóre pestycydy, rozpuszczalniki organiczne, polichlorowane bifenylole, acetaminofluoren i inne. W wątrobie szczura indukcji podlega nie tylko rodzina CYP2, lecz i CYP3 – /CYP2A, CYP2B1, CYP2B2, CYP2C3, CYP2C7, CYP2C11, CYP3A1 i CYP3A2/ [18].

Badania genu CYP2B u szczurów wykazały, iż w proksymalnym odcinku promotora zawartym pomiędzy 1-179 pz występują sekwencje NF-1, C/EBP oraz TATAbox odpowiedzialne za ekspresję konstytutywną. Region zawarty pomiędzy – 69 a 89pz zawiera sekwencję Barbie box i sekwencję wzbogaconą w guaninę (BTE). Elementy regulacji negatywnej są zlokalizowane od 160 do 126 pz. Wydaje się, iż BTE oraz C/EBP są najważniejszymi elementami pozytywnej regulacji transkrypcji. Z wspomnianymi sekwencjami wiążą się białka o ciężarze 44-, 68- i 94-100kDa. Obok proksymalnych sekwencji promotorowych do wywołania ekspresji CYP2B przez Pb niezbędne są sekwencje PBRU zlokalizowane regionie dystalnym promotora. PBRU pełni rolę wieloskładnikowego „wzmocniacza” wchodzącego w kontakt z szeregiem białek regulatorowych. Rolę pozytywną spełnia sekwencja TGGCAGAGTGCCA nazwana NF-1 otoczona po obu stronach zasadami tworzącymi miejsce wiązania dla receptorów jądrowych NR1 i NR2 [9].

Białko CAR, należące do tzw. receptorów sierocy, spełnia zadanie receptora dla fenobarbitalu.

Wspomniane białko reaguje z kolejnym białkiem RXR i jako heterodimer uaktywnia w genie CYP-2 sekwencje wrażliwe na kwas retinowy – RARE [1,4,12]. Po indukcji fenobarbitem CAR odłącza androstany, a heterodimer CAR-RXR w jądrach hepatocytów uruchamia transkrypcję mRNA wiążąc się z sekwencją NR1. U ludzi CAR wiąże się także z sekwencjami promotorowymi genu CYP3A4 [19].

Kolejny receptor sierocy PXR wykazuje ekspresję w hepatocytach, komórkach jelit płodów oraz osobników dojrzałych [20]. Jego naturalnymi aktywatorami są sterydy C-21, kortykosteroidy oraz estrogeny. Po utworzeniu heterodimeru PXR-RXR wiąże się z sekwencjami AGTTGA genów CYP-450 3A1/A2. Wspomniany motyw aktywują zarówno agoniści, jak i antagoniści receptora GS. Tworzenie heterodimerów z RXR przez CAR i PXR sugeruje

powiązanie szlaków metabolizacji ksenobiotyków i endogennych substratów w komórkach.

Izoformy należące do rodziny CYP4 wykazujące aktywność ω -hydroksylazy kwasu laurwego i arachidonowego są indukowane przez część leków hipolipidemicznych np. clofibrat, fenofibrat oraz TCA. Indukcja genu rodziny CYP4 wiąże się z pomnożeniem w komórkach wątrobowych liczby peroksysomów, powierzchni siateczki śródplazmatycznej gładkiej oraz aktywacją procesów ω -oksydacji kwasów tłuszczowych. Wiele wskazuje, iż procesy te uruchamia receptor PPAR oddziałujący ze specyficznymi sekwencjami DNA. Nie wiadomo czy ksenobiotyki z grupy proliferatorów peroksysomów aktywują PPAR łącząc się z nim bezpośrednio, czy też za pośrednictwem przekazników II rzędu o nieznannej naturze [1,4,21].

W ostatnich 30-latach w łożysku ludzi i gryzoni zlokalizowano CYP-450 metabolizujące ksenobiotyki, chociaż bez wątplenia w komórkach trofoblastu przeważają izoformy, zaangażowane w przemiany hormonów sterydowych oraz witamin [22,23,24,25].

Generalnie uważa się, iż stężenie wspomnianych hemoproteidów w porównaniu do wątroby, nerek, płuc czy jelit jest niewielkie. Szacuje się je na około 1/3-1/2 potencjału biotransformującego wątroby płodowej. To stosunkowo niskie stężenie enzymów metabolizujących leki w narządzie nie powinno być jednak lekceważone co najmniej z kilku powodów. Łožysko nie jest bowiem absolutną barierą dla ksenobiotyków, co więcej może ono w komórkach trofoblastu przejściowo je deponować lub skutecznie i efektywnie transportować do przedziału płodowego poprzez aktywację transporterów lub drogą konkurencji ksenobiotyków z substratami endogennymi o miejsca wiążące w ich cząsteczkach [25]. Toczące się procesy organogenezy w zarodku i płodzie są szczególnie wrażliwe na działanie toksycznych leków.

Metodami immunocytochemicznymi zlokalizowano cytochromy metabolizujące ksenobiotyki i endogenne produkty przemian w komórkach syncytiotrofoblastu [22,24,25]. Pierwsze z wymienionych w siateczce śródplazmatycznej, drugie w mitochondriach. Liczba rodzin CYP-450 wykazujących dodatnią ekspresję mRNA w łożysku ludzkim jest znana i obejmuje: CYP1A1, CYP1A2 CYP1B1, CYP2E1, CYP2F1, CYP3A3, A7, CYP4B1. Niewielką natomiast zawartość białka CYP450 odnotowano dla zaledwie kilku rodzin – CY-

P1A1, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 i CYP4B1 [22,23,25,26,27,28,29].

Szczytową ekspresję mRNA i białka CYP450 odnotowano w I trymestrze ciąży, a więc w fazie najbardziej dynamicznego rozwoju zarodka i postępu organogenezy [29]. Stąd być może należy poszukiwać przyczyn skutecznego teratogennego, embriotoksycznego, mutagennego czy kancerogennego działania niektórych leków.

W miarę trwania ciąży poziom ekspresji cytochromów stopniowo maleje i osiąga pułap minimalny tuż przed porodem. Opisana sytuacja ma miejsce jednak wyłącznie u tych kobiet, które w trakcie ciąży nie stosowały leków, przebywały w czystym środowisku, nie paliły, nie narkotyzowały się, nie piły alkoholu oraz spożywały zdrową żywność pozbawioną konserwantów, środków zapachowych, czy poprawiających wygląd [30,31,32,33,34].

W okresie całej ciąży potwierdzono obecność w syncytiotrofoblaście mRNA i białka CYP1A1, natomiast CYP1A2 wyłącznie w I trymestrze ciąży [32]. Ponieważ CYP1A1 uczestniczy w przemianach WWA o udowodnionym działaniu kancerogennym u zwierząt, stąd jego ekspresja w ciąży może posiadać poważne znaczenie kliniczne. Jest to tym bardziej prawdopodobne, iż indukcji CYP1A1 pod wpływem WWA w łożysku płodu towarzyszy wzmożona zawartość w cytosolu zarówno Ah-R, jak i białka Arnt odgrywających kluczową rolę w ekspresji odcinka promotorowego genu wspomnianego cytochromu [32].

Leki, szereg składników dymu tytoniowego, alkohol etylowy przedłużają obecność w łożysku podwyższonych stężeń cytochromów rodziny 1A1 i 1A2 do fazy końcowej ciąży. Co więcej ich zawartość w III trymestrze może osiągać poziom maksymalny. U kobiet zachodzących w ciążę w młodym wieku, indukcyjność CYP1A1 pod wpływem dymu tytoniowego jest szczególnie zaawansowana [32].

Ekspresję rodziny 2 CYP-450 w łożyskach kobiet potwierdzono wyłącznie w I trymestrze ciąży i obejmuje ona: CYP2E1, CYP2C, CYP2D6, CYP2F1. Białko natomiast owej rodziny cytochromów było wyłącznie oznaczalne w wypadku CYP2E1 metabolizującego alkohol etylowy [33]. Zawartość natomiast CYP2B1 w komórkach syncytiotrofoblastu cechuje wybitna zmienność osobnicza.

O trzeciej rodzinie CYP-450 w łożysku ludzkim wiadomo niewiele, pomimo, iż w wątrobie odgrywa ona kluczową rolę w metabolizacji znacznej liczby leków z różnych grup farma-

kologicznych. W syncytiotrofoblaście potwierdzono ekspresję mRNA i białka wyłącznie dla CYP-3A3 [32].

UDP – glukuronylotransferazy sprzęgają powstałe w I fazie przemian metabolity pośrednie ksenobiotyków z kwasem glukuronowym. W łożysku ludzkim wyodrębniono zarówno 1 jak i 2 klasę transferaz liczącą w sumie 15 izoform. W syncytiotrofoblaście są obecne przez cały okres ciąży następujące izoformy: UDP2B4, UDP2B7, UDP2B11, UDP2B15, UDP2B17, natomiast UDP1A ogranicza się wyłącznie do I trymestru ciąży. Podobnie jak w CYP1A1 palenie papierosów zwłaszcza powiązane z spożywaniem alkoholu etylowego znacząco podnosi aktywność transferaz łożyskowych [33].

Z kolei transferazy S-glutationowe aktywne metabolity elektrofilowe ksenobiotyków z glutationem. Wydaje się, że spełniają one ważną rolę ochraniając proliferujące i różnicujące się komórki płodu przed stresem oksydacyjnym. W różnych typach komórek łożysk zlokalizowano izoformę π GST Wspomniana izoforma wypełnia przeciętnie 85% całkowitej aktywności łożyskowych izoform transferaz glutationowych.

Hydraza epoksydowa uczestniczy w przemianach pochodnych epoksydowych do transglukoli lub transdihydrodioli. Jest zlokalizowana w syncytiotrofoblaście wyłącznie pomiędzy 8 i 9 tygodniem ciąży. Przepuszczalnie nie odgrywa ona ważnej roli w łożyskowych przemianach ksenobiotyków [33,34].

Sulfotransferazy łożyskowe w warunkach braku kontaktu z ksenobiotykami sprzęgają sterydy oraz katecholaminy. I tak np. 90% dopaminy zawartej w surowicy występuje w formie sprzęgniętej z siarczanami. Rola sulfotransferaz w biotransformacji ksenobiotyków jest praktycznie słabo poznana. Dobudowywanie siarczanów do ksenobiotyków i ich metabolitów w łożysku postępuje bardzo opornie. Aktywność łożyskowej sulfatransferazy sprzęgającej przykładowo β -naftol szacuje się na zaledwie 1% aktywności dojrzałej wątroby i 8% wątroby płodowej [33,34].

SKOROWIDZ SKRÓTÓW

AHH – hydroksylaza węglowodorów aromatycznych

AhR – receptor Ah (Aryl hydrocarbon receptor)

AhRR - represor receptora Ah	NADH – zredukowany nukleotyd nikotynami-
Arnt – białko Arnt (Ahr nuclear translocator protein)	doadeninowy
BNF – β-naftoflawon	NF1 – czynnik jądrowy NF1 (Nuclear factor – 1)
CAR – receptor CAR (constitutively activated receptor)	NR1, NR2 – miejsce wiązania receptorów jądrowych (Nuclear receptor binding unit)
COX – cyklooksygenaza	PB – fenobarbital
CYPb ₅ – cytochrom b ₅	PBRU – sekwencje wrażliwe na PB (phenobarbital responsive enhancer unit)
CYP-450 – cytochrom P-450	PPAR – receptor PP
DEX – deksametazon	PPRE – sekwencje wrażliwe na PP (PPAR response elements)
DNA – kwas dezoksyrybonukleinowy	PKC – kinaza białkowa C
Et – etanol	PLA ₂ – fosfolipaza A ₂
FAD – dinukleotyd flawinowy	PXR – receptor PXR (pregnane x receptor)
FMN – mononukleotyd flawinowy	pz – pary zasad
GGT - □- glutamylotranspeptydaza	RARE – sekwencja wrażliwa na kwas retinowy
gpP – glikoproteina P	RFT reaktywne formy tlenu
GS - glikokortykosteroid	RXR – receptor retinoidu X (retinoid acid x receptor)
GSTπ – forma π transferazy S-glutationowej	TCA – kwas tetrachlorooctowy
HIV – ludzki wirus niedoboru immunologicznego (Human immunodeficiency virus)	TCDD – 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyna
Hsp-90 – białko szoku termicznego Hsp-90 (Heat shock protein)	UGT _s - glukuronylotransferazy
kpz – tysiąc par zasad	WWA – wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne
3MC – 3-metylocholanren	
mRNA – informacyjny RNA (messenger RNA)	
NADPH – zredukowany fosforan dinukleotydu nikotynamidoadeninowego	

PIŚMIENICTWO

- Kamiński M., Wiaderkiewicz R. The role of the liver in xenobiotic biotransformation. Part II. Xenobiotic metabolism in the liver mediated by cytochrome P-450 – dependent monooxygenases. *Problems of Forensic Sci.* 2008; 73: 7-20.
- Parkinson A. Biotransformation of xenobiotics. W: Casarett and Doull's Toxicology (red. Klaassen C), Mc Graw-Hill, Inc, University of Kansas Medical Center. 2001: 133-224.
- Kato S., Bowman E., Harrington A i wsp. Human lung carcinogen – DNA adduct levels mediated by genetic polymorphisms in vivo. *J.Pat.Cancer Inst.*1995; 87: 902-907.
- Kamiński M., Wiaderkiewicz R., Orschulik M. Układ monoooksygenaz zależnych od cytochromu P-450 w metabolizacji ksenobiotyków i endogennych produktów przemian. *Medycyna Pracy.* 2001; 5: 19-26.
- Nelson D., Kamataki T., Waxman D. i wsp. The P-450 superfamily: Update on new sequences, gen mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes and nomenclature. *DNA Cell Biol.* 1993; 12: 1-51.
- Negishi M., Uno T., Darden T i wsp. (1996). Structural flexibility and functional versatility of mammalian P-450 enzymes. *FASEB J.* 1966; 10: 683-689.
- Schlichting I., Derendzen J., Chu K. i wsp. The catalytic pathway of cytochrome P-450 cam at atomic resolution. *Science.* 2000; 287: 1615-1622.
- Denison M.S., Nagy S.R. Activation of the aryl hydrocarbon receptor by structurally diverse exogenous and endogenous chemicals. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2003, 43, 309-343.
- Czekaj P. Phenobarbital induced expression of cytochrome P-450 genes. *Acta Bioch. Pol.* 2000; 47: 1093-1105.
- Mimura J and Fujii-Kurijama Y. Functional role of AhR in the expression of toxic effects by TCDD. *Biochim. Biophys. Acta.* 2003; 1619: 263-268.
- Nebert D.W., Dalton T.P., Okey A.B., Gonzales F.J. Role of aryl hydrocarbon receptor – mediated induction of the CYP-1 enzymes in environmental toxicity and cancer. *J.Biol. Chem.* 2004; 279: 23847-23850.
- Czekaj P., Wiaderkiewicz A., Florek E., Wiaderkiewicz R. Expression of cytochrome CYP2B1/2 in nonpregnant, pregnant and fetal rats exposed to tobacco smoke. *Acta Biochem. Pol.* 2000; 4: 1115-1127.
- Chien J., Thummel K., Slaterry J. Pharmacokinetic consequences of induction of CYP2E1 by ligand stabilization. *Drug Metab. Dispos.* 1997; 25: 1165-1175.
- Hahn M. Aryl hydrocarbon receptors: diversity and evolution. *Chem. Biol. Interact.* 2002; 141: 131-138.
- Waxman P. P-450 gen regulation by structurally diverse xenochemicals: central role of nuclear receptors CAR, PXR and PPAR. *Acta Biochem. Biophys.* 1999; 369: 11-23.
- Nebert D.W., Roe A.L., Dieter M.Z i wsp. Role of aromatic hydrocarbon (Ah) gen battery in oxidative stress response, cell control and apoptosis. *Biochem. Pharmacol.* 2000; 59: 65-85.
- Shweitz S. Drug metabolizing enzyme: mechanism and function. *Current Drug Metab.* 2000; 1: 107-132.
- Dogra S., Whitelan M., May B. Transcriptional activation of cytochrome P-450 genes by different classes of chemical inducers. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1998; 25: 1-9.
- Kliewer S., Lehmann J., Willson T. Orphan nuclear receptors: shifting endocrinology into reverse. *Science.* 1999; 284: 757-760.

20. Lehmann J., Mc Kee D., Willson T i w s p. The human orphan nuclear receptor PXR is activated by compounds that regulate CYP3A4 gen expression and cause drug interactions. *J. Clin. Invest.* 1998; 102: 1016-1102.
21. Johnoson E.F., Palmer C.N.A., Griffin K.J. i w s p. Role of the peroxisome proliferator - activated receptor cytochrome P-4504A gene regulations. *FASEB. J.* 1996; 10: 1241-1248.
22. Megis R.A and Rayan K.J. Cytochrome P-450 and steroid biosynthesis in the human placenta. *Biochem. Biophys. Acta.* 1968; 1512: 476-482.
23. Pasanen M., Pelkonen O. Xenobiotic steroid metabolizing monooxygenases catalysed by cytochrome P-450 and glutathione S-transferase conjugations in the human placenta and their relationships to maternal cigarette smoking. *Placenta.* 1996; 11: 75-85.
24. Collierr A.C., Ganley N.A., Tingle M.D. UDP-glucuronosyltransferase activity, expression and cellular localization in human placenta at term. *Biochem. Pharmacol.* 2002; 63: 409-419.
25. Paxton M.R., Keelan J.A. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin. Pharmacokinet.* 2004; 8: 487-514.
26. Schuetz J.D., Kauma S., Guzelian P.S. Identification of the fetal liver cytochrome P3A7 in human endometrium and placenta. *J. Clin. Invest.* 1993; 92: 1018-1024.
27. Whyatt R.M., Gapte S.J., Cosma G., Bell D.A., Jędrychowski W., Nāhrendorf J., Randall M.C., Cooper T.B., Ottman R., Tang D., Tsai W., Dickey Ch.P., Manchester D.K., Croft F., Perera F.P. CYP1A1 messenger RNA levels in placental tissue as a biomarker of environmental exposure. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention.* 1995; 4: 147-153.
28. Hakkola J., Pasanen M., Hukkanen J., Palkonen O., Maenpaa J., Edwards R.J., Boobis A.R., Raunio H. Expression of xenobiotic - metabolizing cytochrome P-450 forms in human full-term placenta. *Biochem. Pharmacol.* 1996; 51: 403-411.
29. Hakkola J., Raunio H., Purkunen R., Pelkonen O., Saarikoski S., Cresteil T., Pasanen M. Detection of cytochrome P-450 gen expression in human placenta at first trimester of pregnancy. *Biochem. Pharmacol.* 1996; 52: 379-383.
30. Pasanen M., Stenback F., Park S.S., Gelmojn H.V., Pelkonen O. Immunohistochemical detection of human placental cytochrome P-450 - associated mono-oxygenases system inducible by maternal cigarette smoking. *Placenta.* 1988; 9: 267-275.
31. Pasanen M. The expression and regulation of drug metabolism in human placenta. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 1999; 38: 81-97.
32. Pasanen M., Pelkolen O. The expression and environmental regulation of P-450 enzymes in human placenta. *Crit. Rev. Toxicol.* 1994; 24: 211-229.
33. Syme M.R., Paxton J.W. and Keelan J.A. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin. Pharmacol.* 2004; 43: 487-514.
34. Paaki P., Stockmann D., Kantola M., Wagner P., Lauper U., Huch R., Elovaara E., Kirkinen P., Pasanen M. Maternal drug abuse and human term placental xenobiotic and steroid metabolizing enzymes in vitro. *Environ. Helth Perspect.* 2000; 2: 141-145.