

원숭이 뇌 약물대사효소 유전자 발현에 미치는 3-methylcholanthrene 영향

이경원 · 아사오카¹* · 신윤용

이화여자 대학교 약학대학

¹교토대학교 영장류 연구소

Effects of 3-methylcholanthrene on the Expression of Drug Metabolizing Enzyme Genes in Monkey Brain

Kyung W. Lee, Kazuo Asaoka*, and Yhun Y. Sheen

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Department of Cellular and

*Molecular Biology, Primate Research Institute, Kyoto University#11-1, Daehyun-dong, sudaemun-ku, Seoul 120-750, Korea

(Received March 1, 2004 / Accepted March 20, 2004)

ABSTRACT : In order to understand the mechanism of the regulation of drug metabolizing enzyme gene expression, we have studied the induction of CYP1A1 and GST α , μ , π enzymes in Japanese monkey and rhesus monkey after the treatment with 3-methylcholanthrene (3MC) and di-n-butyl phthalate (DBP) and bisphenol A (BPA). The levels of mRNA were measured by RT-PCR in brain, intestine and liver. In the case of adult monkey, treatment with 3MC induced CYP1A1 mRNA in brain by 2-fold. The treatment with DBP induced CYP1A1 mRNA. Effects of 3MC and DBP on GST mRNA expression was not clear. But GST μ was slightly inhibited by the treatment with 3MC and DBP. GST α was not induced by the treatment with 3MC and DBP in brain. GST π was slightly induced by the treatment with 3MC and DBP in brain. In the case of fetus monkey, the basal levels of fetus CYP1A1 mRNA and GSTs mRNA were relatively low compared to adult monkey. As the age of monkey increased, the basal levels of CYP1A1 mRNA were also increased. 3MC induced the expression of CYP1A1 mRNA in liver, whereas it didn't significantly induce CYP1A1 mRNA in brain. The levels of GST μ and GST α were not changed by the treatment with 3MC and DBP. GST π was slightly induced by the treatment with 3MC and DBP.

Key words : 3MC, CYP1A1, GST α , GST μ , GST π , GSTs

서 론

약물 대사 효소는 간에 가장 풍부하지만 소장과 같은 간 이외의 조직에서도 발현된다. CYP의 경우 백서의 소장에서는 CYP1A1, CYP2B1, CYP2C6, CYP2C11, CYP2D, CYP3A4를 포함한 적어도 6 가지이상의 CYP 아과가 발현되며 CYP1A1, CYP2B1, CYP3A1은 유도가 가능하다는 보고가 있었으며(Zhang *et al.*, 1996) 사람의 소장에서도 CYP1A1, CYP2C, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5 등이 발현된다는 보고가 있었다(Zhang *et al.*, 1999). 또 뇌에서도 CYP1A1, CYP2B1, CYP2C11, CYP2C12, CYP3A, CYP2E1 등이 설치류와 사람에서 발현된다고 보고

되었다(Geng and strohel, 1997; Morse *et al.*, 1998). 원숭이는 사람과 가장 가까운 종이기 때문에 사람에서의 대사와 독성을 예측하기 위한 적절한 동물 모델로 생각되고 있다. 특히 필리핀원숭이(cynomolgus monkey 또는 crab-eating monkey; *Macaca fascicularis*)와 마모셋원숭이(marmoset; *Callithrix jacchus*)가 일반적으로 많이 사용되고 있다(Weaver *et al.*, 1999; Weaver *et al.*, 1994; Webster *et al.*, 1993; Whalen *et al.*, 1998). 필리핀 원숭이를 이용한 약물대사효소 발현실험을 살펴보면, 필리핀 원숭이의 간 microsome에서 hydroxylation, O-dealkylation, N-dealkylation 등의 CYP에 의한 일반적인 약물대사반응이 관찰되었다(Wang *et al.*, 1996; Wang *et al.*, X., 1993; Wang *et al.*, 2000). Methoxy-, ethoxy-, penthoxy-, benzyloxyresorufin (MEPB)를 각각 기질로 사용하는 alkoxyresorufin O-

*To whom correspondence should be addressed

dealkylation (AROD)의 활성측정 결과 필리핀원숭이의 CYP1A, CYP2A 또는 CYP2B, CYP2C, CYP3A 등의 단백질의 본질적인 활성은 사람과 비슷하며 AROD 반응의 속도는 사람, 랫트와 모두 비슷하나 AROD 활성의 본질적인 MEPB profile은 사람보다는 랫트와 더 비슷하다고 한다 (Richard *et al.*, 1994). 마모셋원숭이의 경우에는, 약물처치를 하지 않은 마모셋원숭이의 간에서 CYP2B, CYP2C, CYP2D, CYP2E, CYP3A 등의 발현이 northern blot과 immunoblot 분석을 통해 확인되었고 CYP1A도 작은 정도이지만 발현이 확인되었다. 또 CYP3A mRNA의 발현은 마모셋원숭이의 소장에서도 확인되었다. 마모셋원숭이에서는 CYP2D19와 CYP3A21을 분리할 수 있었는데, 각각은 사람의 CYP2D6, CYP3A4와 90% 동일하고 3A21의 값은 필리핀 원숭이의 3A8에 비해 동일성이 3% 낮으나 개나 설치류보다는 동일성이 11~23% 높은 것으로 나타났다 (Whitelaw *et al.*, 1993; Yangida *et al.*, 1990). 따라서 마모셋원숭이는 사람과 비영장류 실험동물 사이의 중간 정도에 위치한다는 것을 알 수 있었다 (Igarashi *et al.*, 1997).

Bisphenol A와 di-n-butylphthalate는 내분비계 장애물질 (Endocrine Disruptors: EDs)에 속하는 물질들이다. Phthalate는 플라스틱의 가소제로 사용되는 물질로 내분비계 장애물질로 의심되는 물질은 di-ethyl hexyl phthalate (DEHP 또는 DOP), di-n-butyl phthalate (DBP), butylbenzyl phthalate (BBP), di-ethyl phthalate (DEP), adipate 계통인 di-ethyl hexyl adipate (DEHA) 등의 약 10 여종이 있다. Bisphenol A는 식품과 음식의 포장재로 사용되는 폴리카보네이트 플라스틱과 금속제품을 코팅하는데 이용되는 에폭시 수지의 제조에 사용되며 치과 치료에 사용하는 몇몇 중합체에도 포함되어 있는 내분비계 교란물질이다.

본 실험에서는 긴꼬리원숭이(아과)의 마카쿠속에 속하는 일본원숭이(Japanese monkey 또는 Japanese macaque)와 히말라야원숭이(rhesus monkey 또는 rhesus macaque)를 사용하여, 원숭이의 뇌에서 약물대사효소로서 CYP1A1, GST α , GST μ , GST π 등의 mRNA 발현 정도를 역전사 연쇄증폭반응(RT-PCR)을 통하여 알아보았고 전형적인 CYP1A1 유도제인 3-methylcholanthrene과 내분비계 교란물질인 di-n-butyl phthalate가 이에 미치는 영향을 알아보았다.

실험 재료 및 방법

실험동물

일본 코토 대학에서 원숭이의 냉동 조직을 받아 분석하였다. 사용된 원숭이의 종류는 일본원숭이(Japanese monkey

또는 Japanese macaque; *Macaca fasciata*)와 히말라야원숭이(rhesus monkey 또는 rhesus macaque; *Macaca mulatta*)이다.

약물처치

일본 코토 대학의 영장류 연구센터에서 약물처치된 원숭이의 장기를 제공받았다. 무처치 어미 일본원숭이로부터 간과 소장의 조직을 제공받았고 무처치 태아 일본원숭이, 무처치 성인 일본 원숭이, 3-methylcholanthrene (3MC)를 처치한 어미 일본원숭이와 태아 일본원숭이, di-n-butyl phthalate (DBP)를 처치한 어미 일본원숭이와 태아 일본원숭이, DBP를 처치한 어미 히말라야원숭이와 태아 히말라야원숭이, Bisphenol A (BPA)를 처치한 태아 일본원숭이로부터는 간, 소장, 뇌 조직을 제공받았다. 특히 태아 원숭이의 약물 처치는 165일 중 145일째의 태아 원숭이에 행해졌다. 3MC는 10 mg/Kg의 농도로, DBP는 1 g/Kg의 농도로, BPA는 500 mg/Kg의 농도로 투여되었다.

조직에서의 total RNA 분리

조직 0.2 g에 TRIzol reagent 2.5 ml를 가한 후 이를 homogenizer를 사용하여 분쇄시킨 후 상온에 5분간 반응시켰다. 분쇄액에 CHCl₃를 0.5 ml (TRIzol reagent 2.5 ml 당)를 가한 후, 15초 동안 강하게 vortexing하고, 상온에 다시 3분간 방치시켰다. 4°C에서 15분간 11,000 g로 원심분리한 후, 수층인 상층을 취하였다. 수층과 동일 용적의 CHCl₃을 가한 후 강하게 vortexing하여 추출하고 다시 수층인 상층을 취해 동일 용적의 차가운 isopropyl alcohol을 가하고 위아래로 흔들어서 섞어 주었다. 상온에 20분간 반응시키고 4°C에서 10분간 11,000 g로 원심분리하여 RNA pellet을 얻었다. 이를 isopropyl alcohol과 동일한 용적의 75% ethanol로 세척한 후, vortexing하고 4°C에서 5분간 7,500 g로 원심분리하였다. 이 세척과정을 2회 반복한 후 얻은 RNA pellet을 speed vac을 이용하여 gel상으로 말린 후 적당량의 0.1% DEPC 용액에 녹였다. 55~60°C에 10분간 방치시킨 후, 260 nm의 파장에서 흡광도를 측정해서 다음의 식으로 농도를 구하였다. 260 nm에서의 흡광도와 280 nm에서의 흡광도의 비율을 계산하여 OD₂₆₀/OD₂₈₀이 1.65이상인 것을 RT-PCR에 사용하였다.

역전사연쇄증폭반응(RT-PCR)

분리한 total RNA의 3 μ g에 해당하는 양에 0.1% DEPC 용액을 가해서 10.5 μ l가 되게 한 다음, 여기에 random primer 0.1 μ g을 넣고 70°C에서 10분간 반응시킨 후, 얼음에서 급속히 냉각시켰다. 여기에 1 mM dNTPs

1 μ l, 100 mM DTT 2 μ l, 5 \times first strand buffer [250 mM Tris-HCl (pH 8.0), 375 mM KCl, 15 mM MgCl₂] 4 μ l와 M-MLV (Moloney Murine Leukemia Virus) Reverse Transcriptase 200 units, RNasin 20 units를 넣었다. 23°C에서 10분간 방치시키고 37°C에서 1시간 반응시킨 후, 95°C에서 10분간 가열하여 반응을 종결시켰다. RT product 1 μ l에 forward primer와 reverse primer (Table 2)를 각각 10 pmol씩 넣고 10 \times reaction buffer 1 μ l, 25 mM MgCl₂ 1 μ l, 2.5 mM dNTPs 0.5 μ l, Taq polymerase 0.5 units을 가하고 삼차 증류수로 전체량이 10 μ l이 되게 한 후에 다음의 조건으로 Minicycler(MJ research)에서 반응시켰다.

PCR 반응의 결과는 ethidium bromide로 염색한 1.5~2% agarose gel상에서 전기 영동하여 확인하였고 image analyzer를 사용하여 상대적인 양을 정량하였다.

Competitive PCR

PCR tube에 RT product 1 μ l와 일정농도의 DNA competitor 1 μ l를 넣은 후 10 μ l PCR과 동량의 시약을 넣고 전체량이 10 μ l가 되도록 삼차 증류수를 가하고 반응시켰다. Ethidium bromide로 염색된 2% agarose gel상에서 전기 영동한 후 image analyzer로 분석하여 RT product 1 μ l (3/20 μ g total RNA)에 포함되어 있는 목적 mRNA의 copy 수를 결정하였다.

결 과

3MC와 DBP가 원숭이 뇌의 약물 대사 효소 CYP1A mRNA 발현에 미치는 영향

3-methylcholanthrene (3MC)와 di-n-butyl phthalate (DBP)가 원숭이 뇌의 약물 대사 효소에 미치는 영향을 알아보기 위해 무처치 일본 원숭이, 3MC-처치 일본 원숭이, DBP-처치 일본원숭이, DBP-처치 히말라야 원숭이의 간에서의 CYP1A1과 GST의 mRNA 발현정도를 RT-PCR로 살펴 보았다. 뇌 조직에서 분리해낸 total RNA를 역전사시킨 후 PCR를 통해 증폭시킨 후 사람의 CYP1A1 primer로 원숭이 뇌의 RT product를 증폭시킨 후 1.5% agarose gel에 전기영동시켜 CYP1A1의 PCR product를 얻었다. 그런데 뇌에서는 간이나 소장에서는 달리 460 bps product 이외의 크기가 큰 PCR product가 더 나와, 큰 product를 I로 작은 product를 II로 하여 image analyzer를 사용해 정량하였고 actin 량으로 보정한 후 무처치 성인 원숭이의 값을 기준(100%)으로 환산하였다(Fig. 1). Product I의 발현정도는 3MC-처치 임신한 원숭이에서는 218%로 증가하였으며

DBP-처치에 의해서는 임신하지 않은 성인 원숭이는 38%, 임신한 원숭이는 25%, 임신한 히말라야 원숭이에서는 27%로 매우 낮은 정도로 발현되었다. Product II의 경우에는 3MC에 의해서 156%를 나타내었고 DBP에 의해서는 임신하지 않은 원숭이에서는 66%, 임신한 원숭이에서는 293%,

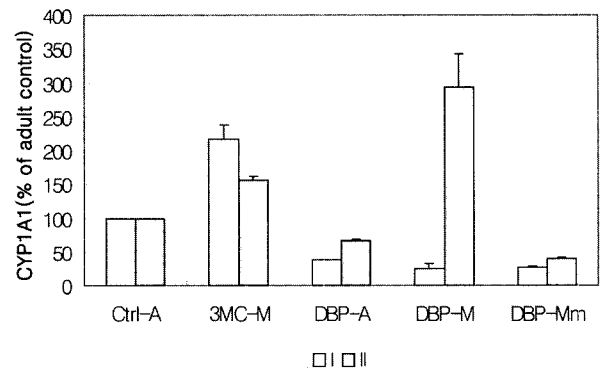


Fig. 1. The relative levels of CYP1A1 mRNA in adult monkey brain after the treatment of 3MC and DBP: Each data of CYP1A1 mRNA level was normalized with β -actin mRNA level. Data are means \pm SD; lane 1, control Japanese monkey (Mff) adult (Ctrl-A); lane 2, 3MC treated Mff mother (3MC-M); lane 3, DBP treated Mff adult (DBP-A); lane 4, DBP treated Mff mother (DBP-M); lane 5, DBP treated rhesus monkey (Mm) mother (DBP-Mm); lane 6, control Mff fetus (Ctrl-F); lane 7, 3MC treated Mff fetus (3MC-F); lane 8, DBP treated Mff fetus (DBP-F); lane 9, DBP treated Mm fetus (DBP-Fm)

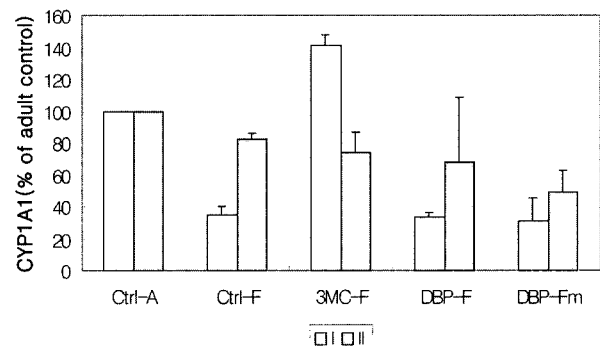


Fig. 2. The relative levels of CYP1A1 mRNA in Fetus monkey brain after the treatment of 3MC and DBP: Each data of CYP1A1 mRNA level was normalized with β -actin mRNA level. Data are means \pm SD; lane 1, control Japanese monkey (Mff) adult (Ctrl-A); lane 2, 3MC treated Mff mother (3MC-M); lane 3, DBP treated Mff adult (DBP-A); lane 4, DBP treated Mff mother (DBP-M); lane 5, DBP treated rhesus monkey (Mm) mother (DBP-Mm); lane 6, control Mff fetus (Ctrl-F); lane 7, 3MC treated Mff fetus (3MC-F); lane 8, DBP treated Mff fetus (DBP-F); lane 9, DBP treated Mm fetus (DBP-Fm)

임신한 히말라야원숭이에서는 40%로 나타났다. 태아 원숭이에서의 product I의 발현정도는 무처치 태아 원숭이에서 35%, 3MC-처치 태아 원숭이에서 141%, DBP-처치 태아 원숭이에서 33%, DBP-처치 태아 히말라야원숭이에서 31%로 3MC 처치에 의해 크게 증가하는 것으로 나타났다. Product II의 발현정도는 무처치 태아 원숭이에서 82%, 3MC-처치 태아 원숭이에서는 74%, DBP-처치 태아 원숭이에서는 68%, DBP-처치 태아 히말라야원숭이에서는 49%로 나타났다. 태아 원숭이는 성인 원숭이보다 본질적인 CYP1A1 mRNA 발현정도가 조금 낮았다.

3MC와 DBP가 원숭이 뇌의 약물 대사 효소 GST mRNA 발현에 미치는 영향

원숭이 뇌의 RT product를 사람의 GST α , GST μ , GST π 의 각각의 primer로 증폭시키고 1.8% agarose gel에 전기영동시킨 결과, 468 bps의 GST μ , 245 bps의 GST π PCR product를 얻을 수 있었다. 원숭이 뇌에서 CYP1A1의 PCR product가 2개로 나타난 것과 같이 GST도 간이나 소장보다 많은 PCR product를 나타내었다. 특히 GST α 는 정량할 수 없을 정도로 많이 나타내었다.

각각을 image analyzer로 정량한 다음 actin량으로 보정하고 무처치 성인 원숭이의 값을 기준(100%)로 환산하다 (Fig. 9). GST μ 의 mRNA 발현 정도는 3MC-처치 임신한 원숭이에서 60%, DBP-처치 성인 원숭이에서 73%, DBP-처치 임신한 원숭이에서 65%, DBP-처치 임신한 히말라야 원숭이에서는 77%로 3MC나 DBP를 처치한 원숭이에서 무처치 원숭이보다 더 낮은 발현정도를 나타냈다. 태아 원숭이의 GST μ mRNA의 발현정도는 무처치 태아 원숭이는 81%, 3MC-처치 태아 원숭이는 64%, DBP-처치 태아 원숭이는 74%, DBP-처치 히말라야 원숭이는 105%로 나타났다. GST π 의 mRNA 발현정도는 3MC-처치 임신한 원숭이에서 133%, DBP-처치 성인 원숭이에서 144%, DBP-처치 임신한 이에서 130%, DBP-처치 임신한 히말라야원숭이에서는 126%로 GST π 와는 반대로 3MC나 DBP를 처치한 원숭이에서 무처치 원숭이에 비해 조금 더 높은 발현정도를 나타내었다. 태아 원숭이의 경우에는 무처치 태아 원숭이는 101%, 3MC-처치 태아 원숭이는 106%, DBP-처치 태아 원숭이는 107%, DBP-처치 히말라야 원숭이는 110%로 비슷한 발현정도를 보였다.

고 찰

뇌는 blood-brain barrier (BBB)에 의해 외인성 물질로부터 보호된다. BBB에서 인접한 모세관 표피 세포들은 폐쇄

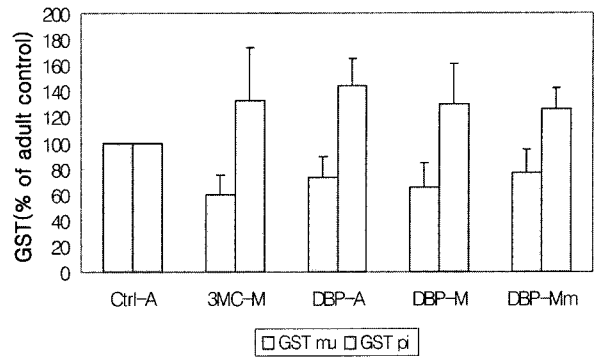


Fig. 3. The relative levels of GST mRNA in adult monkey brain after the treatment of 3MC and DBP: Each data of GST mRNA level was normalized with β -actin mRNA level. Data are means+SD; lane 1, control Japanese monkey (Mff) adult (Ctrl-A); lane 2, 3MC treated Mff mother (3MC-M); lane 3, DBP treated Mff adult (DBP-A); lane 4, DBP treated Mff mother (DBP-M); lane 5, DBP treated rhesus monkey (Mm) mother (DBP-Mm); lane 6, control Mff fetus (Ctrl-F); lane 7, 3MC treated Mff fetus (3MC-F); lane 8, DBP treated Mff fetus (DBP-F); lane 9, DBP treated Mm fetus (DBP-Fm)

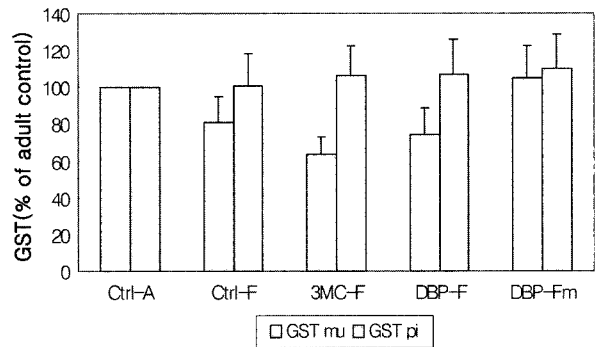


Fig. 4. The relative levels of GST mRNA in fetus monkey brain after the treatment of 3MC and DBP: Each data of GST mRNA level was normalized with β -actin mRNA level. Data are means+SD; lane 1, control Japanese monkey (Mff) adult (Ctrl-A); lane 2, 3MC treated Mff mother (3MC-M); lane 3, DBP treated Mff adult (DBP-A); lane 4, DBP treated Mff mother (DBP-M); lane 5, DBP treated rhesus monkey (Mm) mother (DBP-Mm); lane 6, control Mff fetus (Ctrl-F); lane 7, 3MC treated Mff fetus (3MC-F); lane 8, DBP treated Mff fetus (DBP-F); lane 9, DBP treated Mm fetus (DBP-Fm)

접합을 형성하며 내강의 막에 존재하는 수송단백질은 외인성 화합물들이 중추신경계로 들어가는 것을 막기 위해 많은 외인성 물질들을 표피 밖으로 내보낸다. 그런데 반대로 뇌실 주위에 있는 기관들(chroid plexus, pineal gland, posterior pituitary, median eminence 등)의 모세관 표피세포들은 이 특정부분의 분비기능과 일치하게 폐쇄접합을 형성하지 않음

므로, 이 부분에서는 외인성 물질의 침투가 가능할 것으로 생각된다. 이러한 뇌실 주위의 기관들은 뇌에서 약물대사효소가 존재하는 주요 기관으로 생각되고 있다. 뇌에서의 외인성 화합물의 생체내 전환은 간에 비해 제한적이고 CYP의 활성도 간의 1-10% 정도 밖에 되지 않는다. 그러나 CYP 발현정도의 작은 변화가 뇌기능에 큰 효과를 미칠 수 있을 것으로 생각되고 있다. 설치류와 사람의 뇌에 존재하는 CYP 아과로는 CYP1A1, CYP1A2, CYP2B1, CYP2C11, CYP2C12, CYP2E1, CYP3A 등이 알려져 있다. 랫트의 뇌에서 CYP1A1은 뇌실 주위의 기관뿐만 아니라 수막에도 존재하고 β -NF에 의해 유도될 수 있으며 이러한 CYP1A1의 존재로 인해 외인성 화합물로부터 뇌를 보호하는 역할을 할 것이라는 보고가 있었다(Perrin *et al.*, 1990; Geng and Strobel, 1997; Mose *et al.*, 1998). 사람의 뇌를 RT-PCR을 사용해 연구한 결과, 뇌의 수질 부분에는 CYP1B1과 2E1이 존재하고 뇌교에는 CYP1, CYP2, CYP3의 아과가 존재하지 않고 소뇌에는 CYP1A1과 2C, 중뇌에는 CYP1A1, 2C, 2D6, 3A5 등이 존재하고 기저핵에는 CYP1A1, 1A2, 2C, 3A4, 3A5 등이 존재하며 전두엽 피질에는 CYP1A1, 2C, 3A4, 3A5가 존재하고 측두엽 피질에는 CYP1A1과 2C가 존재한다는 보고가 있었다 (Van Der Burght *et al.*, 1998; Vecchini *et al.*, 1994; Voskoboinik *et al.*, 1997). 뇌의 각 부분에 가장 널리 분포되어 있는 것은 CYP2C이며 CYP2D6는 중뇌의 특히 흑질에 위치한 신경섬유에 존재한다고 보고되었다(Morag *et al.*, 1998). 뇌에서의 GST의 발현을 살펴보면, 뇌에서는 GST6가 분리된다. GST6는 N-terminal 아미노산 서열이 근육에서 분리된 GST4와 동일하고 GST4에 대한 항체와 교차반응을 하나 등전점이 GST4와 다르다. GST6는 GST μ 과에서 진화된 아과라고 할 수 있다고 한다. GST5도 뇌에서 분리된 GST의 아과이다. GST5는 GST1과 많은 구조가 같지만 등전점은 다르다. GST5는 GST1 gene의 product가 뇌에 특이적으로, 전사 후에 변형된 것으로 생각된다고 한다(Suzuki *et al.*, 1987; Suzuki *et al.*, 1991). 일본원숭이와 히말라야원숭이의 뇌에서도 본질적인 CYP1A1 mRNA가 발현되었다. 그러나 간이나 소장과는 달리 2개의 목적단편이 나왔다. 크기가 큰 목적단편이 하나 더 나온 것인데, 3MC에 의해서는 둘 다 증가하나 DEP에 의해서는 원래의 목적단편만 증가하였다(Sakuma *et al.*, 1998; Schulz *et al.*, 1996; Sharpe *et al.* 1995). 태아원숭이의 경우에는 3MC에 의해 큰 목적단편만 증가하였고 원래의 목적단편은 3MC와 DBP에 의해 발현정도가 증가하지 않았다. 그러나 competitive PCR을 통해 큰 목적단편은 거의 희미해지고 competitor가 원래의 목적단편과만 경쟁하는 것을 관찰할 수 있었다. 따라

서 3MC가 큰 목적단편도 증가시키기는 하지만 작은 목적단편을 원하는 CYP1A1 목적단편으로 생각할 수 있었다. 뇌에서의 CYP1A1은 소장에서보다 조금 낮은, 약 5×10^2 copies의 competitor에 해당하는 것으로 관찰되었으며 태아원숭이는 성인원숭이와 비슷한 발현정도를 보였다. Competitive PCR 결과만을 보면 CYP1A1 발현이 태아에서 더 높은 것으로 생각할 수 있으나, actin 양으로 보정하면 태아원숭이에서 조금 더 낮다는 것을 알 수 있었다. 또 뇌에서는 특히 GST α 는 정량할 수 없을 정도로 많은 목적단편이 나왔다. GST π 는 간보다는 낮았지만 소장보다는 높게 나타났다. 또 3MC나 DBP 처치에 의해 GST μ 의 발현은 감소하고 GST π 의 발현은 증가하는 것으로 관찰되었다.

감사의 글

이 연구는 과학기술부 특정연구개발사업의 일환으로 추진되고 있는 바이오챌린저사업의 연구과제로 지원받았음.

참고문헌

- Geng, J. and Strobel, H.W. (1997): Expression and induction of cytochrome P-450 1A1 and P-250 2D subfamily in the rat glioma C6 cell line. *Brain Research*, **774**, 11-19.
- Igarashi, T., Sacuma, T., Isogai, M., Nagata, R. and Kamataki, T. (1997): Marmoset liver cytochrome P450s: study for expression and molecular cloning of their cDNAs. *Arch. Biochem. Biophys.*, **339**(1), 85-91.
- Morse, D.C., Stein, A.P., Thomas, P.E. and Lowndes, H.E. Distribution and induction of cytochrome P450 1A1 and 1A2 in rat brain. *Toxicology and applied pharmacology*, **152**, 232-239.
- Perrin, R., Minn, A., Gherzi-Egea, J.F., Grassiot, M.C. and Siest, G. (1990): Distribution of cytochrome P450 activities towards alkoxyresorufin derivatives in rat brain regions, subcellular fractions and isolated cerebral microvessels. *Biochem. Pharmacol.*, **40**(9), 2145-2151.
- Sakuma, T., Hieda, M., Igarashi, T., Ohgiya, S., Nagata, R., Nemoto, N. and Kamataki, T. (1998): Molecular cloning and functional analysis of cynomolgus monkey CYP1A2. *Biochem. Pharmacol.*, **56**, 131-139.
- Sharpe, R.M., Fisher, J.S., Millar, M.M., Jobling, S. and Sumpter, J.P. (1995): Gestational and lactational exposure of rats of xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production. *Environ. Health Perspect.*, **103**(12), 1136-1143.
- Suzuki, T., Shaw, D.C. and Board, P.G. (1991): Purification and characterization of acidic glutathione S-transferase 6 from human brain. *Biochem. J.*, **274**(2), 405-408.
- Suzuki, T., Coggan, M., Shaw, D.C. and Board, P.G. (1987): Electrophoretic and immunological analysis of human glutathione S-transferase isozymes. *Ann. Hum. Genet.*, **51**(2), 95-106.
- Schulz, T.G., Neubert, I., Davies, D. and Edwards, R.J. (1996):

- Inducibility of cytochrome P-450 by dioxine in liver and extra-hepatic tissues of the marmoset monkey (*Callithrix jacchus*). *Biochim. Biophys. Acta.*, **1298**, 131-140.
- Van Der Burght, A. S., Kreikamp, A. P., Horbach, G. J., Seinin, W. and Van Den Berg, M. (1998): Characterization of CYP1A in hepatocytes of cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) and induction by different substituted polychlorinated biphenyls (PCBs). *Arch. Toxicol.*, **72**(10), 630-636.
- Vecchini, F., Lenoir-Viale, M.C., Cathelineau, C., Magdalou, C., Magdalou, J., Bernard, B.A. and Shroot, B. (1994): Presence of retinoid responsive element in the promoter region of the human cytochrome P4501A1 gene. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **201**, 1205-1212.
- Voskoboinik, I., Ooi, S.G. and Ahokas, J.T. (1997): Peroxisome proliferators increase the formation of BPDE-DNA adducts in isolated rat hepatocytes. *Toxicology*, **122**(1-2), 81-91
- Wang, W.L., Thomsen, J.S., Potter, W., Moore, M. and Safe, S. (1996): Effect of transient expression of the oestrogenic receptor on constitutive and inducible CYP1A1 in Hs 578T human breast cancer cells. *Br. J. Cancer.*, **73**, 316-322.
- Wang, X., Porter, W., Krishnan, V., Narasimhan, T.R. and Safe S. (1993): Mechanism of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin mediated decrease of the nuclear estrogen receptor in MCF-7 human breast cancer cells. *Mol. Cell. Endocrinol.*, **96**, 159-166.
- Wang, C., Bammler, T.K., Guo, Y., Kelly, E.J. and Eaton, E.L. (2000): Mu-class GSTs are responsible for aflatoxin B(1)-8,9-epoxide- conjugating activity in the nonhuman primate macaca fascicularis liver. *Toxicol. Sci.*, **56**(1), 26-36.
- Weaver, R.J., Dickins, M. and Burke, M. D.A. (1999): comparison of basal and induced hepatic microsomal cytochrome P450 monooxygenase activities in the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*) and man. *Xenobiotica*, **29**(5), 467-482.
- Weaver, R.J., Thompson, S., Smith, G., Dickins, M., Elcombe, C.R., Mayer, R.T. and Burke, E.A. (1994): comparative study of constitutive and induced alkoxyresorufin O-dealkylation and individual cytochrome P450 forms in cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*), human, mouse, rat and hamster liver microsomes. *Biochem. Pharmacol.*, **47**(5), 763-773.
- Webster, K.A., Discher, E.J. and Bishopric, N.H. (1993): Induction and nuclear accumulation of fos and jun proto-oncogenes in hypoxic cardiac myocytes. *J. Biol. Chem.*, **268**(22), 16852-16858.
- Whalen, R. and Boyer, T.D. (1998): Human glutathion S-transferase. *Semin. Liver Dis.*, **18**(4), 345-358.
- Whitelaw, M., Pongratz, I., Wilhelmsson, A., Gustafsson, J.A. and Poellinger, L. (1993): Ligand-dependent recruitment of the Arnt coregulator determine DNA recognition by the dioxin receptor. *Mol. Cell. Biol.*, **13**(4), 2504-2514.
- Yangida, A., Sogawa, K., Yasumoto, K. and Fuji-Kuriyama, Y.A. (1990): novel cis-acting DNA element required for a high level of inducible expression of rat P-450C gene. *Mol. Cell. Biol.*, **10**, 1470-1475.
- Zhang, Q.Y., Dunbar, D., Ostrowska, A., Zeisloft, S., Yang, J. and Kaminsky, L. (1999): Characterization of human small intestinal cytochromes P-450. *Drug. Metab. Dispos.*, **27**, 804-809.
- Zhang, Q. Y., Wokoff, J., Dunbar, D., Fasco, M. and Kaminsky, L. (1997): Regulation of cytochrome P4501A1 expression in rat small intestine. *Drug. Metab. Dispos.*, **25**, 21-26.