

บทบาทของเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 ในการเหนี่ยวนำพยาธิสภาพ

นัตตา สุขเกษม¹, กนกวรรณ จารุกัจจ^{2*}

¹ นักศึกษาหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชภัณฑ์ กลุ่มวิจัยฤทธิ์ทางยาของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติโดยเทคโนโลยีชีวภาพทางเภสัชศาสตร์ (PANPB)

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น 40002

² พร.ต. รองศาสตราจารย์ กลุ่มวิจัยฤทธิ์ทางยาของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติโดยเทคโนโลยีชีวภาพทางเภสัชศาสตร์ (PANPB)

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น 40002

*ติดต่อผู้พิมพ์: กนกวรรณ จารุกัจจ สาขาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40002

โทรศัพท์: 043-202305, โทรสาร: 043-202379, อีเมล: kanok_ja@kku.ac.th

บทคัดย่อ

บทบาทของเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 ในการเหนี่ยวนำพยาธิสภาพ

นัตตา สุขเกษม¹, กนกวรรณ จารุกัจจ^{2*}

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2559; 12(2) : 1-10

รับบทความ : 4 มีนาคม 2559

ตอบรับ : 8 สิงหาคม 2559

เอนไซม์ไซโตโครมพี 450 มีบทบาทสำคัญในการแปลงรูปทางชีวภาพของสารหลายชนิด ซึ่งระหว่างกระบวนการจะก่อให้เกิดสารมัธยันตร์ที่เป็นอนุมูลอิสระ การสะสมของอนุมูลอิสระภายในเซลล์และเนื้อเยื่อส่งผลให้สมดุลระหว่างอนุมูลอิสระและสารต้านอนุมูลอิสระภายในเซลล์เสียไป เป็นผลให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชันที่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพของร่างกายซึ่งขึ้นอยู่กับบริเวณหรืออวัยวะที่มีภาวะเครียดออกซิเดชัน ไซโตโครมพี 450 ประกอบด้วยหลายไอโซฟอร์ม แต่ละไอโซฟอร์มมีในอวัยวะแตกต่างกันและมีบทบาทในการเมแทบอลิซึมสารที่แตกต่างกัน การเหนี่ยวนำไซโตโครมพี 450 แต่ละไอโซฟอร์มจึงส่งผลให้เกิดพยาธิสภาพต่างกัน เช่น การเหนี่ยวนำ CYP2C ส่งผลต่อพยาธิสภาพของหลอดเลือดผ่านการสร้างลิโคทอกซินและอนุมูลอิสระออกซิไนเตรท เป็นเหตุให้หลอดเลือดหดตัวและเหนี่ยวนำให้เกิดโรคหลอดเลือดอุดตัน การเหนี่ยวนำ CYP2E ก่อให้เกิดการอักเสบของตับ ระบบประสาทส่วนกลาง หัวใจ และมะเร็งเต้านมผ่านการกระตุ้นสร้างอนุมูลอิสระ ในขณะที่การเหนี่ยวนำ CYP2D มีผลให้เกิดพยาธิสภาพของระบบประสาทส่วนกลางผ่านการรบกวนเมแทบอลิซึมของสารสื่อประสาทต่างๆ การเหนี่ยวนำ CYP3A ส่งผลให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชันและภาวะตับอักเสบ และการเหนี่ยวนำ CYP4A ทำให้เกิดความเสียหายของหลอดเลือดหลอดเลือดและก่อให้เกิดภาวะไตขาดเลือด เป็นต้น การได้รับสารซึ่งมีคุณสมบัติสามารถเหนี่ยวนำไซโตโครมพี 450 ไม่ว่าจะเป็น ยา สมุนไพร หรือสารพิษต่างๆ จึงอาจเหนี่ยวนำให้เกิดพยาธิสภาพของร่างกายผ่านกลไกการเกิดภาวะเครียดออกซิเดชันผ่านการเหนี่ยวนำไซโตโครมพี 450 ซึ่งสามารถเป็นเหตุนำไปสู่ภาวะเจ็บป่วยได้

คำสำคัญ: อนุมูลอิสระ, ภาวะเครียดออกซิเดชัน, ไซโตโครมพี 450, พยาธิสภาพ

Role of cytochrome P450 in the induction of pathological conditions

Nadta Sukkasem¹, Kanokwan Jarukamjorn^{2*}

¹Graduate student (M.Ps. program in Pharmaceutical Sciences), Research Group for Pharmaceutical Activities of Natural Products using Pharmaceutical Biotechnology (PANPB), Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002 Thailand

² Ph.D. (Pharmaceutical Sciences), Associate Professor, Research Group for Pharmaceutical Activities of Natural Products using Pharmaceutical Biotechnology (PANPB), Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002 Thailand

*Corresponding author: Kanokwan Jarukamjorn, Division of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Mueng District, Khon Kaen, Thailand 40002. Tel: 043-202305, Fax: 043-202379, Email: kanok_ja@kku.ac.th

Abstract

Role of cytochrome P450 in the induction of pathological conditions

Nadta Sukkasem¹, Kanokwan Jarukamjorn^{2*}

IJPS, 2016; 12(2) : 1-10

Received : 4 March 2016

Accepted : 8 August 2016

Cytochrome P450s (CYP450s) are enzyme responsible for metabolisms of various chemicals, producing intermediates as reactive oxygen species (ROS) during the process. Accumulation of ROS in cells and tissues alters balance between oxidants and anti-oxidants in the cell, resulting in oxidative stress which causes damage to the body according to where it occurs. CYP450s are comprised of numerous isoforms. Each isoform metabolizes different chemicals and localizes in different organs. Therefore, inducing different isoforms of CYP450 enzymes result in different pathologic diseases. For example, the induction of CYP2C results in the production of leukotoxin and oxynitrate free radicals which result in vasoconstriction, increasing risks of atherosclerosis. Induction of CYP2E results in hepatic, central nervous system, and cardiac tissue inflammation, and breast cancer via induction of ROS production. Induction of CYP2D result in central nervous system damage via altering neurotransmitter metabolisms. Induction of CYP3A results in liver oxidative stress and hepatitis. Induction of CYP4A damages renal arteries and results in renal ischemia. Therefore, consumption of chemicals, including drugs, herbs, or toxicants, which can induce CYP450s may lead to pathologic conditions via induction of oxidative stress by these CYP450s, resulting in sickness.

Keywords: free radical, oxidative stress, cytochrome P450, pathology

บทนำ

เอนไซม์ไซโตโครมพี 450 (cytochrome P450) จัดเป็นระบบเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญที่สุดในการสร้างอนุมูลอิสระออกซิเจน (Reactive oxygen species หรือ ROS) ที่เป็นสาเหตุสำคัญของพยาธิสภาพจากภาวะเครียดออกซิเดชัน (Reuter *et al.*, 2010; Zangar *et al.*, 2004) เอนไซม์ไซโตโครมพี 450

เป็นกลุ่มของฮีโมโปรตีน (hemeprotein) ที่มีเหล็กเป็นองค์ประกอบ มีบทบาทในการเร่งปฏิกิริยาการแปลงรูปทางชีวภาพของยา สารพิษ หรือสารแปลกปลอมที่เข้าสู่ร่างกายเพื่อการขับออก ตลอดจนการสร้างฮอร์โมนกลุ่มสเตียรอยด์ การเร่งปฏิกิริยาออกซิเดชันของกรดไขมันไม่อิ่มตัวเพื่อเปลี่ยนให้เป็น

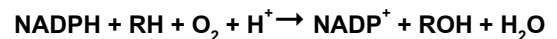
สารตัวกลางภายในเซลล์ (intracellular messenger) และกระบวนการเมแทบอลิซึมของวิตามินที่ละลายในไขมัน (Hasler *et al.*, 1999)

เอนไซม์ไซโตโครมพี 450 ถูกค้นพบครั้งแรกในไมโครโซม (microsome) ตับของหนูขาว (Hasler *et al.*, 1999) ในปี ค.ศ. 1958 โดยมาร์ติน คลิงเกนเบิร์ก (Martin Klingenberg) โดยพบว่าไมโครโซมที่บริเวณเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม (endoplasmic reticulum) ของเซลล์เนื้อเยื่อเหล่านั้นมีคุณสมบัติในการเร่งปฏิกิริยาออกซิเดชัน จึงเรียกว่าระบบโมโนออกซิจีเนสในไมโครโซม (microsomal monooxygenase system) อิมโปรตีนที่อยู่ในระบบโมโนออกซิจีเนสในไมโครโซมคือเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 ซึ่งสามารถพบได้มากที่สุดเนื้อเยื่อตับ (Zangar *et al.*, 2004) รองลงมาคือเนื้อเยื่อลำไส้ และชั้นคอร์เทกซ์ของต่อมหมวกไต (Hasler *et al.*, 1999) เนื้อเยื่ออื่นๆ ที่อาจพบเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 ได้แก่ ปอด สมอง ลิมโฟไซต์ กล้ามเนื้อเรียบล้อมรอบหลอดเลือด เซลล์บุผิวของระบบการหมุนเวียน เยื่อเมือกภายในโพรงจมูก เป็นต้น (Zangar *et al.*, 2004)

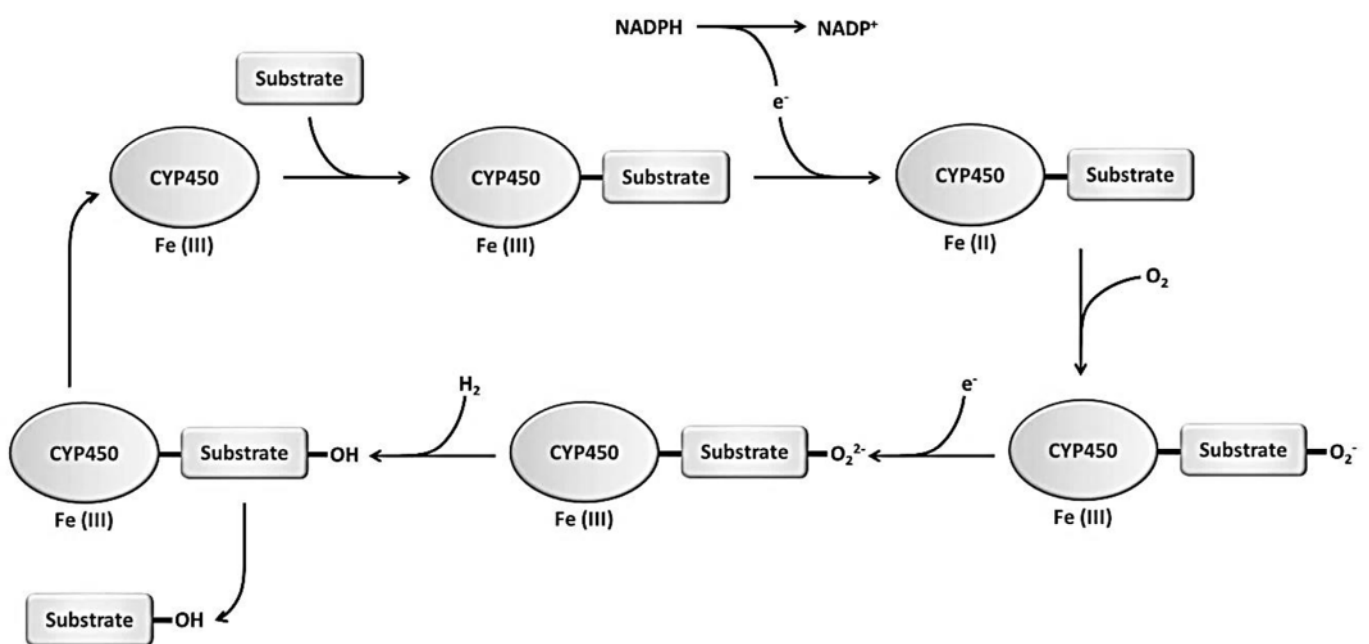
เอนไซม์ไซโตโครมพี 450 และกลไกการสร้างอนุมูลอิสระ

เอนไซม์ไซโตโครมพี 450 มีหน้าที่ในการเติมหมู่ที่มีส่วนประกอบของออกซิเจน ซึ่งมักจะเป็นหมู่ไฮดรอกซิลให้กับซับสเตรตซึ่งเป็นสารอินทรีย์ เพื่อให้สารดังกล่าวมีความสามารถ

ในการละลายน้ำเพิ่มขึ้น และสามารถถูกขับออกทางไต โดยการเติมออกซิเจนให้กับซับสเตรตต้องอาศัยปฏิกิริยารีดอกซ์ (redox) ที่ประกอบด้วยปฏิกิริยาออกซิเดชันของซับสเตรตและปฏิกิริยารีดักชันของนิโคตินาไมด์อะดีนไดนิวคลีโอไทด์ฟอสเฟส (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate หรือ NADPH) ที่มีเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา โดยปฏิกิริยาสุทธิของซับสเตรต R สามารถเขียนได้ดังสมการ (Hasler *et al.*, 1999)



ขั้นแรกเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 จะจับกับซับสเตรตกลายเป็นอิมโปรตีน-ซับสเตรตคอมเพลกซ์ จากนั้นคอมเพลกซ์จะถูกรีดิวซ์โดยอิเล็กตรอนหนึ่งตัวซึ่งได้รับมาจาก NADPH ก่อนเข้าจับกับออกซิเจน กลายเป็นอิมโปรตีน-ซับสเตรต-ออกซิคอมเพลกซ์ ซึ่งถูกรีดิวซ์ต่อยอิเล็กตรอนอีกหนึ่งตัว กลายเป็นอิมโปรตีน-ซับสเตรต-เปอร์ออกซิคอมเพลกซ์ ซึ่งเป็นสารมัธยันตร์ที่ไม่เสถียร เปอร์ออกซิคอมเพลกซ์นี้จะทำปฏิกิริยากับโปรตอนได้น้ำ ในขณะที่ซับสเตรตจะได้รับหมู่ไฮดรอกซิลและหลุดออกจากอิมโปรตีน ทำให้อิมโปรตีนเป็นอิสระและสามารถถูกนำกลับมาใช้ในวัฏจักรได้ต่อไป (รูปที่ 1) (Hasler *et al.*, 1999; Lewis *et al.*, 2002; Zangar *et al.*, 2004)



รูปที่ 1 วัฏจักรการแปลงรูปทางชีวภาพของซับสเตรต R โดยเอนไซม์ไซโตโครมพี 450

จากวัฏจักรของไซโตโครมพี 450 จะเห็นได้ว่าการสร้างสารมัธยันตร์ซึ่งเป็นสารเปอร์ออกไซด์ (RO_2^*) ที่เมื่ออนุมูลออกซิเจนนั้นหลุดออกไปแล้วจะกลายเป็นโมเลกุลของเปอร์ออกไซด์ (O_2^{2-}) ที่สามารถรวมกับโปรตอนได้เป็นไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (H_2O_2) ในขณะที่ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์สามารถแตกตัวอย่างสมมาตรได้เป็นอนุมูลอิสระไฮดรอกซิล (OH^*) 2 โมเลกุล โดยปกติแล้วสารที่เกิดขึ้นเหล่านี้จะคงอยู่เพียงบริเวณของการเกิดปฏิกิริยาระหว่างเอนไซม์กับซับสเตรท แต่กรณีที่มีการสร้างสารประกอบของออกซิเจนในรูปอนุมูลอิสระจำนวนมากนั้น อนุมูลอิสระเหล่านี้จะถูกปล่อยออกมาและทำให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชันซึ่งเป็นอันตรายต่อเซลล์ได้ (Lewis *et al.*, 2002)

ภาวะปกติของอนุมูลอิสระในระดับที่พอเหมาะเป็นสิ่งจำเป็นต่อกระบวนการต่างๆ ของสิ่งมีชีวิต ได้แก่ กระบวนการของระบบสืบพันธุ์ การจับกินสิ่งแปลกปลอมของเม็ดเลือดขาว และปฏิกิริยาชีวเคมีต่างๆ อย่างไรก็ตามการมีอนุมูลอิสระปริมาณมากเกินไปสามารถส่งผลเสียต่อระบบการทำงานต่างๆ ของร่างกาย สิ่งมีชีวิตจึงสร้างระบบและกลไกการป้องกันผลเสียเหล่านี้ ได้แก่ การยับยั้งการสร้างอนุมูลอิสระที่มากเกินไป เช่น การยับยั้งการทำงานของไซโตโครมพี 450 โดยนิวเคลียร์แฟคเตอร์-1 (nuclear factor-1) และนิวเคลียร์แฟคเตอร์แคปปา-บี (nuclear factor-kB) ซึ่งเป็นผลจากการอักเสบของเนื้อเยื่อที่ถูกทำลายโดยอนุมูลอิสระ (Zangar *et al.*, 2004) การกำจัดอนุมูลอิสระที่ถูกสร้างมากเกินไปโดยระบบต้านออกซิเดชัน (anti-oxidative system) ภายในร่างกาย ซึ่งประกอบด้วยระบบของเอนไซม์คอมเพล็กซ์ เช่น เอนไซม์ซูเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเตส (superoxide dismutase หรือ SOD) เอนไซม์กลูตาไธโอนเปอร์ออกซิเดส (glutathione peroxidase หรือ GPx) และเอนไซม์คะตะเลส (catalase หรือ CAT) เป็นต้น และสารต้านอนุมูลอิสระที่ไม่ใช่เอนไซม์ เช่น กลูตาไธโอน (glutathione) วิตามินซี และวิตามินอี เป็นต้น (Reuter *et al.*, 2010) และท้ายที่สุดหากไม่สามารถป้องกันการทำลายเนื้อเยื่อโดยอนุมูลอิสระได้กระบวนการซ่อมแซมของร่างกายจะกำจัดส่วนที่ถูกทำลายนั้น เช่น การย่อยสลายโปรตีนหรือไขมันที่ถูกทำลายโดยเอนไซม์โปรตีนเนส (proteinase) หรือไลเปส (lipase) ส่งผลให้เนื้อเยื่อดังกล่าวสูญเสียความสามารถในการทำหน้าที (Durackova, 2010)

บทบาทของเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 ต่อภาวะเครียดออกซิเดชัน

เอนไซม์ไซโตโครมพี 450 มีหลายไอโซฟอร์มถูกจัดกลุ่มตามลักษณะความคล้ายคลึงกันในลำดับเบสของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ (Cui *et al.*, 2012; Martignoni *et al.*, 2006) ปัจจุบันมีการค้นพบยีนซึ่งควบคุมการแสดงออกของเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 ในคนที่แตกต่างกันอยู่ 57 ยีน ทำให้มีไซโตโครมพี 450 ที่แตกต่างกันอยู่ 57 ไอโซฟอร์ม ซึ่งสามารถแบ่งออกเป็นซับแฟมิลีต่างๆ ได้แก่ CYP1A, CYP1B, CYP2B, CYP2C, CYP2D, CYP2E, CYP3A และ CYP4A เป็นต้น (Eid *et al.*, 2009; Flachsbart *et al.*, 2011; Minamiya *et al.*, 2004; Qi *et al.*, 2013)

บทบาทของ CYP2C ต่อภาวะเครียดออกซิเดชัน

เอนไซม์ CYP2C เป็นแหล่งกำเนิดอนุมูลอิสระในหลอดเลือดที่เลี้ยงหัวใจจึงมีบทบาทสำคัญต่อการเกิดพยาธิสภาพของหลอดเลือด (Flachsbart *et al.*, 2011; Viswanathan *et al.*, 2013) กรดไขมันไลโนเลอิก (linoleic acid) ในกระแสเลือดจะถูกเมแทบอลิซึมโดย CYP2C9 ในเซลล์บุหลอดเลือดได้สารชนิดหนึ่งคือ ลิโคท็อกซิน (leukotoxin หรือ LTX) โดย LTX ในปริมาณที่เหมาะสมจะกระตุ้นให้หลอดเลือดคลายตัวและป้องกันการติดขัด (Viswanathan *et al.*, 2013) แต่ LTX ปริมาณมากเกินไปจะทำให้เกิดภาวะล้มเหลวของอวัยวะต่างๆ และภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน (adult respiratory distress syndrome) ในผู้ป่วยที่มีภาวะของแผลไหม้รุนแรงได้ (Viswanathan *et al.*, 2013) โดย CYP2C9 ในเซลล์บุหลอดเลือดนี้ถูกกระตุ้นโดยการยึดติดอย่างเป็นจังหวะของหลอดเลือดอันเนื่องมาจากการเต้นของหัวใจและสามารถถูกยับยั้งได้โดยซัลฟาฟีนาโซล (sulfaphenazole) ซึ่งเป็นตัวยับยั้งจำเพาะของเอนไซม์ CYP2C9 (Fleming *et al.*, 2001; Viswanathan *et al.*, 2013)

CYP2C สามารถเข้าจับกับไนตริกออกไซด์ (nitric oxide หรือ NO) ในเลือดได้ผลผลิตเป็นอนุมูลอิสระออกซิไนเตรท (oxynitrate หรือ $ONOO^*$) มีผลลดระดับของ NO ในเลือดทำให้หลอดเลือดหดตัว และภาวะเครียดออกซิเดชันจากอนุมูลอิสระยังเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบของหลอดเลือด (Hunter *et al.*, 2005) ดังนั้น การยับยั้ง CYP2C9 ด้วยซัลฟาฟีนาโซลจึง

มีผลเพิ่มการไหลเวียนของเลือดไปเลี้ยงปลายแขนในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ (Fichtlscherer *et al.*, 2004) จึงมักมีข้อแนะนำให้ทำการยับยั้ง CYP2C ระหว่างการปลูกถ่ายอวัยวะเพื่อการเพิ่มปริมาณของ NO ให้มีอยู่อย่างเพียงพออันเป็นการลดความเสี่ยงของการขาดเลือดเลี้ยงหลอดเลือดจากการเกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน (Chaudhary *et al.*, 2009)

นอกจากพยาธิสภาพของหลอดเลือดแล้ว ยังมีรายงานการศึกษาว่า CYP2C19 สามารถเหนี่ยวนำภาวะเครียดออกซิเดชันในเซลล์เพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อตับของคน โดย CYP2C19 ส่งผลให้มีการสร้าง ROS และการลดต่ำลงของกลูตาไธโอนภายในเซลล์ผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมบิวไทเลเททไฮดรอกซีอะนิโซล (butylatedhydroxyanisole หรือ BHA) ให้กลายเป็นเทอร์เชียรี-บิวทิลไฮโดรควิโนน (tert-butylhydroquinone หรือ tBHQ) โดย tBHQ ที่เกิดขึ้นนี้ยังสามารถเหนี่ยวนำ CYP2C19 ในเซลล์เพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อตับและส่งเสริมให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชันเพิ่มมากขึ้นไปอีก (Makia *et al.*, 2014)

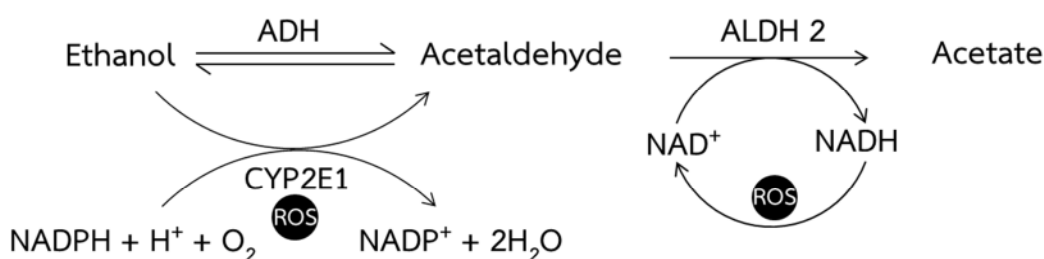
บทบาทของ CYP2D ต่อภาวะเครียดออกซิเดชัน

เอนไซม์ CYP2D6 มีหน้าที่ในการเมแทบอลิซึมยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลางหลายชนิด นอกจากนี้ CYP2D6 ในสมองมีบทบาทสำคัญในการเมแทบอลิซึมสารสื่อประสาทโดปามีน (dopamine) และเซโรโทนิน (serotonin) (Uzbay *et al.*, 2000) ที่เป็นสาเหตุของการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมและความผิดปกติทางระบบประสาทในผู้ดื่มสุราเรื้อรัง นอกจากนี้ ระดับของ CYP2D6 ที่เพิ่มสูงขึ้นในสมองของผู้ดื่มสุราเรื้อรังส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยาที่มีผลต่อระบบประสาท

ส่วนกลางและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อสมองผ่านการสร้างอนุมูลอิสระที่เพิ่มขึ้นได้อีกด้วย (Miksysand Tyndale, 2002) อย่างไรก็ตาม CYP2D ยังมีความสำคัญในการเมแทบอลิซึมกรดอะราชิโดนิกในระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งกรดอะราชิโดนิกนี้ถูกสร้างโดยเซลล์แอสโตรไซต์ที่อยู่บริเวณเส้นเลือดฝอยของสมองส่วนซีรีบรัมทำหน้าที่ควบคุมการไหลเวียนของเลือดในสมอง การเมแทบอลิซึมกรดอะราชิโดนิกโดย CYP2D ได้เมแทบอลิต์คือ กรดอีพอกซีโอโคซาไตรอีนิก (epoxyeicosatrienoic acid หรือ EER) ซึ่งออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือด (Imig, 2012) จึงส่งผลลดอัตราความเสี่ยงต่อการเป็นโรคหลอดเลือดในสมองตีบ แต่ในขณะเดียวกัน EER ก็สามารถส่งเสริมการเจริญเติบโตของเนื้องอกในสมองด้วย (Miksysand Tyndale, 2002; Thompson *et al.*, 2000)

บทบาทของ CYP2E1 ต่อภาวะเครียดออกซิเดชัน

เอนไซม์ CYP2E1 เป็นไอโซฟอร์มหนึ่งของไซโตโครม พี 450 ที่มีบทบาทมากที่สุดในการเหนี่ยวนำภาวะเครียดออกซิเดชัน โดยเฉพาะการกระตุ้นผ่านการเมแทบอลิซึมของเอธานอล โดยปกติเอธานอลจะถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์แอลกอฮอล์ดีไฮโดรจีเนส (alcohol dehydrogenase หรือ ADH) และแอลดีไฮด์ดีไฮโดรจีเนส (aldehyde dehydrogenase หรือ ALDH) แต่เมื่อร่างกายมีเอธานอลปริมาณสูงหรือการได้รับแอลกอฮอล์เรื้อรัง แอลกอฮอล์ส่วนหนึ่งจะถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP2E1 (Cederbaum *et al.*, 2001; Lu and Cederbaum, 2008; Wu and Cederbaum, 2005) การเหนี่ยวนำการทำงานของ CYP2E1 ก่อให้เกิดอนุมูลอิสระในเนื้อเยื่ออย่างต่อเนื่องที่ส่งผลให้เกิดความเป็นพิษต่อตับในผู้ดื่มสุราเรื้อรัง (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 กลไกการเหนี่ยวนำอนุมูลอิสระของ CYP2E1 โดยเอธานอล

การเหนี่ยวนำการทำงานของ CYP2E1 โดยเอธานอลในเซลล์มะเร็งตับเพาะเลี้ยง HepG2 จะส่งผลให้เกิดความเป็นพิษต่อเซลล์เพิ่มมากขึ้นเมื่อมีเหล็กหรือกรดไขมันไม่อิ่มตัวร่วม

อยู่ด้วย (Cederbaum *et al.*, 2001; Wu and Cederbaum, 2005) ซึ่งความเป็นพิษดังกล่าวเกิดจากการสร้างอนุมูลอิสระที่เพิ่มขึ้นของ CYP2E1 โดยเมื่อมีเหล็ก อนุมูลอิสระจะสามารถ

เกิดเป็นออกไซด์ของเหล็กซึ่งมีความเป็นพิษต่อเซลล์ ในขณะที่กรดไขมันไม่อิ่มตัวเมื่อถูกออกซิไดซ์โดยอนุมูลอิสระจะก่อให้เกิดปฏิกิริยาลูกโซ่และได้ผลิตภัณฑ์ต่างๆ ซึ่งมีความเป็นพิษ ได้แก่ คีโตน (ketone) อัลดีไฮด์ (aldehyde) และไซคลิกเปอร์ออกไซด์ (cyclic peroxide) (Wu and Cederbaum, 2005)

นอกจากนี้ภาวะตับอักเสบที่มีการสะสมของไขมันที่ไม่ได้ถูกกระตุ้นโดยแอลกอฮอล์ (non-alcohol-induced steatohepatitis หรือ NASH) สันนิษฐานว่ามีความเกี่ยวข้องกับ CYP2E1 เช่นกัน (Wu and Cederbaum, 2005) โดยผู้ป่วย NASH จะมีสมรรถนะของ CYP2E1 ที่เพิ่มสูงขึ้น (Weltman *et al.*, 1998) ดังนั้นจึงอาจกล่าวได้ว่า CYP2E1 มีบทบาทสำคัญต่อการเกิดพยาธิสภาพของตับ ทั้งในภาวะที่ถูก/ไม่ถูกเหนี่ยวนำโดยแอลกอฮอล์

ข้อบ่งชี้อื่นๆ ของ CYP2E1 ได้แก่ สารหรือยาที่มีโมเลกุลขนาดเล็กที่ละลายน้ำได้น้อย โดยตัวอย่างสารที่ผลิตขึ้นได้ในร่างกาย เช่น อะซีโตน และกรดไขมัน ส่วนสารอื่นๆ ตัวอย่างเช่น คาร์บอนเตตระคลอไรด์ อะเซตามิโนเฟน (หรือพาราเซตามอล) เบนซีน ฮาโลเจน และสารที่มีส่วนประกอบของฮาโลเจน (halogenated compounds) หรือแม้กระทั่งโมเลกุลของออกซิเจนโดยตรง ซึ่งข้อบ่งชี้เหล่านี้สามารถเหนี่ยวนำการทำงานของ CYP2E1 ได้เช่นเดียวกับเอทานอล นอกจากนี้ยังมีภาวะอื่นๆ ของร่างกายที่สามารถเหนี่ยวนำการทำงานของ CYP2E1 อาทิ ภาวะอ้วนจากโภชนาการเกิน หรือการได้รับอาหารไขมันสูง นอกจากนี้ภาวะพอมจากการอดอาหารเป็นเวลานานในหนูก็พบการทำงานที่เพิ่มขึ้นของ CYP2E1 ด้วยเช่นกัน (Lu *et al.*, 2008) นอกจากนี้ภาวะเบาหวานชนิดที่ 1 ก็สามารถเหนี่ยวนำการทำงานของ CYP2E1 ให้เพิ่มสูงขึ้นได้เนื่องจากอินซูลินสามารถลดการแสดงออกของ CYP2E1 (Pengand Coon, 1998; Woodcroft *et al.*, 2002) นอกจากนี้ยังพบว่ายังมีภาวะของฮอร์โมนอื่นที่ส่งผลต่อระดับการทำงานของ CYP2E1 ตัวอย่างเช่น การตัดต่อมไธสมองส่วนไฮโปไฟซิสและฮอร์โมนไทรอยด์ส่งผลเพิ่มระดับโปรตีนของ CYP2E1 (Pengand Coon, 1998) ซึ่งสามารถเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพยาธิสภาพของอวัยวะต่างๆ อันเนื่องมาจากการสร้างอนุมูลอิสระที่เพิ่มขึ้น

นอกจากการเมแทบอลิซึมสารโดย CYP2E1 ที่ตับที่ส่งผลให้เกิดความเป็นพิษต่อตับแล้ว ยังพบการเหนี่ยวนำพยาธิสภาพในเนื้อเยื่ออื่นได้อีก (extra-hepatic tissues) (Jin *et al.*, 2013) การเหนี่ยวนำ CYP2E1 โดยเอทานอลทำให้เกิดพิษต่อ

เนื้อเยื่อตับและระบบประสาทส่วนกลาง เนื่องจาก CYP2E1 เป็นเอนไซม์ชนิดเดียวที่ทำหน้าที่ในการออกซิไดซ์เอทานอลและสร้างอนุมูลอิสระในเนื้อเยื่อสมอง (Zimatkina *et al.*, 2006) การเหนี่ยวนำการทำงานของ CYP2E1 โดยเอทานอลในเซลล์เพาะเลี้ยงแอสโตรไซต์และไมโนไซต์ส่งผลให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชันและการตายแบบอะพอพโทซิส (apoptosis) ในเซลล์เพาะเลี้ยงทั้งสองชนิด (Jin *et al.*, 2013) ซึ่งสนับสนุนบทบาทของ CYP2E1 ในการก่อความเสียหายต่อเนื้อเยื่อสมองจากเอทานอลและการอักเสบของระบบประสาทส่วนกลางในผู้ดื่มสุราเรื้อรัง

หนูถีบจักร หนูขาว และสุนัขที่ถูกเหนี่ยวนำภาวะหัวใจขาดเลือดและกล้ามเนื้อหัวใจเสื่อมแบบพองโต (dilated cardiomyopathy หรือ DCM) และหนูขาวที่มีภาวะความดันโลหิตสูงเรื้อรังจะพบการแสดงออกของ CYP2E1 ในเนื้อเยื่อหัวใจที่เพิ่มสูงขึ้นอย่างชัดเจน ซึ่งการเพิ่มขึ้นของการทำงานของ CYP2E1 ในกล้ามเนื้อหัวใจในบางกรณีเป็นผลดีเนื่องจาก CYP2E1 จะเพิ่มเมแทบอลิซึมของคีโตนเพื่อให้พลังงานแก่เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ แต่ในขณะเดียวกันการทำงานที่เพิ่มขึ้นของ CYP2E1 ในกล้ามเนื้อหัวใจกลับส่งผลให้มีการสร้างอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้นจึงเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเครียดออกซิเดชันและกระบวนการอะพอพโทซิสของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจโดยเฉพาะในภาวะ DCM (Lu *et al.*, 2012)

การเพิ่มขึ้นของระดับการแสดงออกของ CYP2E1 ในเซลล์มะเร็งเต้านมทำให้มีการสร้างอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิดกระบวนการอะพอพโทซิส การทำลายเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม และการคลายตัวของโครงสร้างโปรตีนในเซลล์มะเร็งเต้านม (Leung *et al.*, 2013) โดยพบการแสดงออกของเอ็มอาร์เอ็นเอของ CYP2E1 ในเซลล์มะเร็งเต้านมที่ระดับสูงในเนื้อเยื่อมะเร็งระยะ I และลดลงในระยะ II, III, และ IV ตามลำดับ ซึ่งการแสดงออกของยีน CYP2E1 นี้ถูกควบคุมโดยยีน p53 ซึ่งเป็นยีนที่ยับยั้งการเกิดเซลล์มะเร็ง ดังนั้นการกระตุ้นการแสดงออกของยีน CYP2E1 จะส่งผลยับยั้งการลุกลามของเซลล์มะเร็งไปยังบริเวณอื่น (Leung *et al.*, 2013) หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งได้ว่าการเพิ่มระดับการทำงานของ CYP2E1 จากการดื่มสุราส่งผลเหนี่ยวนำการเกิดมะเร็งเต้านม แต่ในขณะเดียวกันก็สามารถแสดงผลในการลดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งได้

บทบาทของ CYP3A ต่อภาวะเครียดออกซิเดชัน

ไอโซฟอรัมหลักในซัพพลาย CYP3A นี้ ได้แก่ CYP3A4 ซึ่งเป็นไอโซฟอรัมของเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 ในตับที่สำคัญมากที่สุดไอโซฟอรัมหนึ่ง ผลผลิตจากการเมแทบอลิซึมของ CYP3A เป็นสารซูเปอร์ออกไซด์ (superoxide) ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (hydrogen peroxide) และน้ำ CYP3A จัดเป็นไอโซฟอรัมที่มีสมรรถนะสูงสุดในการผลิตสารอนุมูลอิสระต่อนาโนโมลของเอนไซม์เมื่อเปรียบเทียบกับไอโซฟอรัมอื่นๆ (Minamiya, 2004; Puntarulo and Cederbaum, 1998) การเหนี่ยวนำ CYP3A ในหนูขาวที่มีภาวะตับอักเสบจะส่งผลให้ตับถูกทำลายมากยิ่งขึ้น ในขณะที่การยับยั้ง *Cyp3a2* ในหนูขาวโดยคีโตโคนาโซล (ketoconazole) และโทรลิแอนด์มัยซิน (troleandomycin) สามารถป้องกันการเกิดพยาธิสภาพของตับจากการได้รับลิโปลิแซคคาไรด์ (lipopolysaccharide) ได้ (Minamiya, 2004) ในขณะที่หนูขาวที่ได้รับควินบุรทีติดต่อกันเป็นเวลา 7 วันมีสมรรถนะการทำงานของ *Cyp3a2* เพิ่มขึ้นถึง 11.2 เท่า และพบว่าการเหนี่ยวนำ CYP3A ดังกล่าวส่งผลให้เกิดภาวะหัวใจโตและหัวใจวายผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมของกรด อดิโคนิก ซึ่งบ่งบอกถึงกลไกความสัมพันธ์ระหว่างการสูบบุหรี่และพยาธิสภาพของหัวใจ (Arifi *et al.*, 2012) ส่วน CYP3A4 ของคนที่ปลูกถ่ายในหนูถีบจักรสามารถถูกเหนี่ยวนำได้โดยอะเซตามิโนเฟน และส่งผลให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชันและความเป็นพิษต่อตับ เนื่องจากการลดลงของระดับกลูตาไธโอนในตับร่วมกับการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ อลานีนทรานสเฟอเรส (alanine aminotransferase หรือ ALT) และแอสปาร์เทตอะมิโนทรานสเฟอเรส (aspartate aminotransferase หรือ AST) ในซีรัม และยูเรียไนโตรเจนในเลือด (blood urea nitrogen หรือ BUN) โดยภาวะดังกล่าวนี้ไม่พบในหนูถีบจักรที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายยีน CYP3A4 ของคนที่ได้รับอะเซตามิโนเฟน (Cheng *et al.*, 2009) ข้อมูลนี้สนับสนุนบทบาทของ CYP3A4 ในการเหนี่ยวนำภาวะเครียดออกซิเดชันและพยาธิสภาพของตับ

บทบาทของ CYP4A ต่อภาวะเครียดออกซิเดชัน

เอนไซม์ CYP4A มีบทบาทสำคัญในการเปลี่ยนกรดอะดิโคนิกในหลอดเลือดให้กลายเป็นกรด 20-ไฮดรอกซีไอโคซาเตตระอีโนอิก (20-hydroxyeicosatetraenoic acid หรือ 20-HETE) ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์ทำให้เส้นเลือดหดตัวเพื่อปรับสมดุลของร่างกาย (Bellamine *et al.*, 2003; Eid *et al.*, 2009; Lukaszewicz and Lombard, 2013) กลไกที่ 20-HETE ทำให้

เส้นเลือดหดตัวเกิดจากการลดปริมาณไนโตรเจนโมโนออกไซด์ (nitrogen monoxide หรือ NO) ภายในหลอดเลือดโดยการยับยั้งการสร้าง NO ด้วยการเปลี่ยนไปสร้างซูเปอร์ออกไซด์แทน โดยซูเปอร์ออกไซด์ที่ถูกสร้างขึ้นนี้สามารถไปจับกับ NO ที่มีอยู่แล้วในหลอดเลือดได้เป็นเปอร์ออกซีไนไตรท์ (peroxynitrite) ส่งผลให้ระดับของ NO ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ให้เส้นเลือดขยายตัวมีปริมาณลดลง (Lukaszewicz and Lombard, 2013) อย่างไรก็ตามอนุมูลอิสระที่ถูกสร้างขึ้นในหลอดเลือดโดยการทำงานของ CYP4A ร่วมกับ 20-HETE ไม่ได้อยู่ในระดับที่จะก่อให้เกิดโรคหรือพยาธิสภาพ แต่อันตรายจากอนุมูลอิสระดังกล่าวและภาวะเครียดออกซิเดชันสามารถจะเกิดขึ้นในกรณีที่มีการกระตุ้นการทำงานของ CYP4A อย่างเรื้อรังร่วมกับภาวะที่ร่างกายขาดสารต้านอนุมูลอิสระเท่านั้น (Lukaszewicz and Lombard, 2013)

นอกจากนี้มียางานความเชื่อมโยงระหว่างการเพิ่มขึ้นของระดับการทำงานของ CYP4A และภาวะเครียดออกซิเดชันในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง โดยพบว่าปริมาณของ 20-HETE ที่ถูกขับออกทางปัสสาวะมีความสัมพันธ์กันกับภาวะเครียดออกซิเดชันและความดันโลหิตที่เพิ่มขึ้น (Ward *et al.*, 2005) นอกจากนี้ยังมีรายงานการสร้างสารอนุมูลอิสระโดย 20-HETE ในเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงสมองโดยตอบสนองต่ออัตราการไหลและแรงดันภายในหลอดเลือดด้วย (Lukaszewicz and Lombard, 2013; Toth *et al.*, 2011) จากการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานพบว่า ปริมาณน้ำตาลในเลือดที่สูงสามารถกระตุ้นการทำงานของ CYP4A ส่งผลให้เกิดความเสียหายของเส้นเลือดที่มาเลี้ยงไตและก่อให้เกิดภาวะไตขาดเลือดได้ ดังนั้นจึงมีข้อแนะนำให้ทำการยับยั้งการทำงานของ CYP4A ขณะทำการรักษาภาวะโรคไต (Eid *et al.*, 2009)

บทสรุป

เอนไซม์ไซโตโครมพี 450 เป็นระบบเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญในการแปลงรูปทางชีวภาพของสารหลายชนิดแล้วได้เป็นสารมัธยันตร์ซึ่งมีคุณสมบัติของความเป็นอิเล็กโตรฟิลิกสูง คือ อนุมูลอิสระ การสะสมของอนุมูลอิสระภายในเซลล์และเนื้อเยื่อส่งผลให้ระบบสมดุลระหว่างอนุมูลอิสระและสารต้านอนุมูลอิสระภายในเซลล์เสียไป เป็นผลให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชันที่ก่อให้เกิดการอักเสบเรื้อรัง ซึ่งเหนี่ยวนำให้เกิดโรคได้หลายลักษณะขึ้นกับบริเวณของการอักเสบ ตลอดจนสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดมะเร็งได้ในที่สุด

เนื่องจากเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 นั้นมีอยู่หลายไอโซฟอร์ม โดยแต่ละไอโซฟอร์มมีบทบาทหน้าที่ในการเมแทบอลิซึมที่แตกต่างกัน จึงส่งผลให้เกิดพยาธิสภาพแตกต่างกันตามเนื้อเยื่อ/อวัยวะที่เอนไซม์นั้นแสดงผล โดยสามารถสรุปเบื้องต้นได้ดังตารางที่ 1 ดังนั้นการได้รับสารที่มีคุณสมบัติทั้งสามารถเหนี่ยวนำและเป็นยับยั้งของเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 ไม่ว่าจะเป็น ยา สมุนไพร หรือสารพิษต่างๆ จึงสามารถเหนี่ยวนำให้

เกิดพยาธิสภาพต่างๆ ของร่างกายผ่านกลไกเกิดภาวะเครียดออกซิเดชันได้ ดังนั้น ทั้งแพทย์และผู้ป่วยควรตระหนักว่า การบริโภคอาหาร ยา ผลิตภัณฑ์เสริมสุขภาพ หรือสมุนไพรใดๆ ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน อาจมีผลเปลี่ยนแปลงระดับการทำงานของเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 ซึ่งสามารถก่อให้เกิดพยาธิสภาพต่างๆ ของร่างกายและภาวะเจ็บป่วยตามมาได้

ตารางที่ 1 พยาธิสภาพอันเนื่องมาจากการเหนี่ยวนำไซโตโครมพี 450 ไอโซฟอร์มต่างๆ

ไอโซฟอร์ม	พยาธิสภาพ	เอกสารอ้างอิง
CYP2C	หลอดเลือดอักเสบ หลอดเลือดตีบ ตับถูกทำลาย	Chaudhary <i>et al.</i> , 2009; Fichtlscherer <i>et al.</i> , 2004; Hunter <i>et al.</i> , 2005 Makia <i>et al.</i> , 2014
CYP2D	ความผิดปกติของสารสื่อประสาทในสมอง เนื้อเยื่อสมองถูกทำลาย	Miksys and Tyndale, 2002; Thompson <i>et al.</i> , 2000
CYP2E	ตับอักเสบ เนื้อเยื่อสมองและเส้นประสาทถูกทำลาย ภาวะหัวใจขาดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจเสื่อมแบบพองโต มะเร็งเต้านม	Cederbaum <i>et al.</i> , 2001; Wu and Cederbaum, 2005 Zimatkin <i>et al.</i> , 2006; Jin <i>et al.</i> , 2013 Lu <i>et al.</i> , 2012 Lu <i>et al.</i> , 2012 Leung <i>et al.</i> , 2013
CYP3A	ตับถูกทำลาย	Cheng <i>et al.</i> , 2009; Minamiya, 2004
CYP4A	ภาวะไตขาดเลือด	Eid <i>et al.</i> , 2009

References

- Arifi MN, Maayah ZH, Alshamrani AA, Korashy HM. Impact of cigarette smoke exposure on the expression of cardiac hypertrophic genes, cytochrome P450 enzymes, and oxidative stress markers in rats. *J Toxicol Sci* 2012; 37(5): 1083-1090.
- Bellamine A, Wang Y, Waterman MR, et al. Characterization of the CYP4A11 gene, a second CYP4A gene in humans. *Arch Biochem Biophys* 2003; 409: 221-227.
- Cederbaum AI, Wu D, Mari M, Bai J. CYP2E1-dependent toxicity and oxidative stress in HEPG2 cells. *Free Radic Biol Med* 2001; 31(12): 1539-1543.
- Chaudhary KR, Batchu SN, Seubert JM. Cytochrome P450 enzymes and the heart. *Life Sci* 2009; 61(10): 954-960.
- Cheng J, Ma X, Krausz KW, Idle JR, Gonzalez FJ. Rifampicin-activated human pregnane X receptor and CYP3A4 induction enhance acetaminophen-induced toxicity. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 1611-1621.
- Cui JY, Renaud HJ, Klaassen CD. Ontogeny of novel cytochrome P450 gene isoforms during postnatal liver maturation in mice. *Drug Metab Dispos* 2012; 40(6): 1226-1237.
- Durackova Z. Some current insights into oxidative stress. *Physiol Res* 2010; 59: 459-469.
- Eid AA, Gorin Y, Fag BM, et al. Mechanisms of podocyte injury in diabetes role of cytochrome P450 and NADPH oxidases. *Diabetes* 2009; 58: 1201-1211.

- Fichtlscherer S, Dimmeler S, Breuer S, Busse R, Zeiher AM, Fleming I. Inhibition of cytochrome P450 2C9 improves endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilatation in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2004; 109: 178-183.
- Flachsbart F, Ufer M, Kleindorp R, Nikolaus S, Schreiber S, Nebel A. Genetic Variation in the CYP2C Monooxygenase enzyme subfamily shows no association with longevity in a German population. *J Gerontol A BiolSci Med Sci* 2011; 66A(11) : 1186-1191.
- Fleming I. Cytochrome P450 Enzymes in vascular homeostasis. *Circ Res* 2001; 89: 753-762.
- Hasler JA, Estabrook R, Murray M, et al. Human cytochromes P450. *Mol Aspects Med* 1999; 20: 1-137.
- Hunter AL, Bai N, Laher I, Granville DJ. Cytochrome p450 2C inhibition reduces post-ischemic vascular dysfunction. *Vascul Pharmacol* 2005; 43: 213-219.
- Imig JD. Epoxides and soluble epoxide hydrolase in cardiovascular physiology. *Physiol Rev* 2012; 92(1): 101-130.
- Jin M, Ande A, Kumar A, Kumar S. Regulation of cytochrome P450 2e1 expression by ethanol: role of oxidative stress-mediated pkc/jnk/sp1 pathway. *Cell Death Dis* 2013; 21(4): e554-563.
- Leung T, Rajendran R, Singh S, Garva R, Demonacos MK, Demonacos C. Cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) regulates the response to oxidative stress and migration of breast cancer cells. *Breast Cancer Res* 2013; 15(6): R107-118.
- Lewis DF. Oxidative stress: the role of cytochromes P450 in oxygen activation. *J Chem Technol Biotechnol* 2002; 77: 1095-1100.
- Lu D, Ma Y, Zhang W, et al. Knockdown of cytochrome P450 2E1 inhibits oxidative stress and apoptosis in the cTnTR141W dilated cardiomyopathy Transgenic Mice. *Hypertension* 2012; 60: 81-89.
- Lu Y, Cederbaum AI. CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol. *Free Radic Biol Med* 2008; 44: 723-738.
- Lukaszewicz KM, Lombard JH. Role of the CYP4A/20-HETE pathway in vascular dysfunction of the Dahl salt-sensitive rat. *Clin Sci* 2013; 124(12) : 695-700.
- Makia NL, Surapureddi S, Monostory K, Prough RA, Goldstein JA. Regulation of human CYP2C9 expression by electrophilic stress involves activator protein 1 activation and DNA looping. *Mol Pharmacol* 2014; 86: 125-137.
- Martignoni M, Groothuis GM, Kanter R. Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction. *Expert Opin Drug MetabToxicol* 2006; 2(6): 875-894.
- Miksys SL, Tyndale RF. Drug-metabolizing cytochrome P450s in the brain. *J Psychiatry Neurosci* 2002; 27(6): 406-415.
- Minamiya Y, Takemura S, Toyokuni S, et al. CYP3A induction aggravates endotoxemic liver injury via reactive oxygen species in male rats. *Free Radic Biol Med* 2004; 37(5): 703-712.
- Peng HM, Coon MJ. Regulation of rabbit cytochrome P450 2E1 expression in HepG2 cells by insulin and thyroid hormone. *Mol Pharmacol* 1998; 54: 740-747.
- Puntarulo S, Cederbaum AI. Production of reactive oxygen species by microsomes enriched in specific human cytochrome P450 enzymes. *Free Radic Biol Med* 1998; 24: 1324-1330.
- Qi XM, Miao LL, Cai Y, Gong LK, Ren J. ROS generated by CYP450, especially CYP2E1, mediate mitochondrial dysfunction induced by tetrandrine in rat hepatocytes. *Acta Pharmacol Sin* 2013; 34: 1229-1236.
- Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked?. *Free Radic Biol Med* 2010; 49: 1603-1616.

- Thompson CM, Capdevila JH, Strobel HW. Recombinant cytochrome P450 2D18 metabolism of dopamine and arachidonic Acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294: 1120-1130.
- Toth P, Rozsa B, Springo Z, Doczi T, Koller A. Isolated human and rat cerebral arteries constrict to increases in flow: role of 20-HETE and TP receptors. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31: 2096-2105.
- Uzbay IT, Usanmaz SE, Akarsu ES. Effects of chronic ethanol administration on serotonin metabolism in the various regions of the rat brain. *Neurochem Res* 2000; 25: 257-262.
- Viswanathan S, Hammock BD, Newman JW, Meerarani P, Toborek M, Hennig B. Involvement of CYP 2C9 in mediating the proinflammatory effects of linoleic acid in vascular endothelial cells. *J Am Coll Nutr* 2013; 22(6): 502-510.
- Ward NC, Puddey IB, Hodgson JM, Beilin LJ, Croft KD. Urinary 20-hydroxyeicosatetraenoic acid excretion is associated with oxidative stress in hypertensive subjects. *Free Radic Biol Med* 2005; 38: 1032-1036.
- Weltman MD, Farrel GC, Hall P, Sundberg MI, Liddle C. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998; 27(1): 128-133.
- Woodcroft KJ, Hafner MS, Novak RF. Insulin signaling in the transcriptional and posttranscriptional regulation of CYP2E1 expression. *Hepatology* 2002; 35 (2): 263-273.
- Wu D, Cederbaum AI. Oxidative stress mediated toxicity exerted by ethanol-inducible CYP2E1. *Toxicol Appl Pharm* 2005; 207: S70-S76.
- Zangar RC, Davydov DR, Verma S. Mechanisms that regulate production of reactive oxygen species by cytochrome P450. *Toxicol Appl Pharm* 2004; 199: 316-331.
- Zimatkin SM, Pronko SP, Vasiliou V, Gonzalez FJ, Deitrich RA. Enzymatic mechanisms of ethanol oxidation in the brain. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30(9): 1500-1505.