

孕烷 X 受体和 CYP3A 相关性的研究进展

孙剑寒, 朱心强*

(浙江大学医学院卫生毒理学教研室, 浙江 杭州 310006)

摘要: CYP3A 是生物体内化学物代谢的关键酶, 孕烷 X 受体(PXR)是 CYP3A 基因表达的转录活化因子。PXR 分子结构的不同导致 CYP3A 的种属差异。化学物通过 PXR 调节 CYP3A 的表达可能是影响化学物体内代谢的一条重要途径。研究 PXR 和 CYP3A 的相互作用对于新药设计、指导临床合理用药、预测药物相互作用、减少药物不良反应都具有重要意义。

关键词: 细胞色素 P450; 受体, 孕烷

中图分类号: R966

文献标识码: A

文章编码: 1000-3002(2003)03-0235-06

CYP3A 是细胞色素 P450(CYP)超家族的主要成员, 在药物和其他化学物的代谢中起着关键性作用, 它参与 50% 以上临床常用药物的代谢^[1,2], 许多典型的致癌物如黄曲霉毒素 B₁ 也经 CYP3A 代谢活化。近年来发现孕烷 X 受体(pregnane X receptor, PXR)是 CYP3A 基因表达的转录活化因子^[3,4], 所以研究 PXR 和 CYP3A 的相关性具有十分重要的意义。本文就目前这方面的研究进展作一综述。

1 CYP3A 的作用及其基因表达

1.1 CYP3A 代谢酶

生物体每天需要也必不可免的会接触多种有益或有害的外源化学物(包括药物), 机体内源性化学物在特殊生理情况(如怀孕)或病理条件下会超出正

常水平。占 CYP 总量 50% 的 CYP3A 对这些化学物的代谢起到决定性作用, 经其代谢, 可增加化学物的极性, 加快排泄^[1,5]。CYP3A 亚族别构酶丰富, 有 CYP3A3, CYP3A4, CYP3A5 和 CYP3A7 等, 其中主要为 CYP3A4。CYP3A 的底物范围广泛, 包括一半以上的临床药物、内源性甾体激素^[3]、胆汁酸^[6]和许多外源化学物, 在促进有毒化学物的降解、保护机体在生理性高激素水平条件下免受损害、感受胆汁酸浓度^[7]等方面起到重要的作用。目前已知至少有 150 多种药物主要通过 CYP3A4 代谢, 包括甾体避孕药、免疫抑制剂、大环内酯类抗生素、抗病毒药、钙拮抗剂等。另一方面, CYP3A4 的活性可以被许多结构差异很大的化学物所诱导或抑制, 这在临床上可以影响药物的相互作用, 增加药物的毒副作用、降低药效甚至无效^[8~10]。如 CYP3A4 抑制剂咪唑类抗真菌药和大环内酯类抗生素与特非那定、阿司咪唑、西沙必利或匹莫齐特等药物合用, 可能出现与 QT 间期延长有关的致命的室性心律失常。CYP3A4 诱导剂利福平可以加速许多药物的代谢, 如 β -羟基- β -甲基戊二酸单酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂、HIV 蛋白酶抑制剂、甾体避孕药等, 使这些药物的疗效降低, 需要增加临床用量。相反, CYP3A4 抑制剂环孢素与某些免疫抑制剂合用, 可以减少后者的用量及毒副作用。所以, 了解药物对 CYP3A4 的诱导或抑制作用并探讨其分子机制将有助于指导临床合理用药, 为减轻或避免药物的毒副作用提供科学依据。

1.2 CYP3A 的种属和个体差异

CYP3A 在种属和个体间均存在差异。如利福平是人和家兔肝细胞 CYP3A 的诱导剂, 对大鼠和小鼠却没有明显作用; 而 16 α -碳腈孕烷醇酮(pregnenolone 16 α -carbonitrile, PCN)则正好相反^[5,11]; 广泛用于塑料工业制造的双酚 A(bisphenol-A)是一种环境内分泌干扰物, 尽管不能明显诱导小鼠 CYP3A, 但在人肝细胞中却有不同结果^[12]。说明化学物包括药物在不同种属中对 CYP3A 的诱导作

收稿日期: 2002-09-20 接受日期: 2002-11-27

作者简介: 孙剑寒(1977-), 女, 浙江省杭州市人, 在读硕士, 研究方向为药物毒理学; 朱心强(1957-), 男, 浙江省武义县人, 医学博士, 教授, 主要研究方向为生殖毒理学。

* 联系作者 E-mail: sunjianhanfigs@yahoo.com Tel: (0571)85919571

用可以有很大差异,这将导致代谢过程的不一致。因而提醒,在用动物模型药理毒理学研究结果进行外推时需十分慎重。另外,在绝大多数情况下,药物相互作用的性质和程度在不同个体之间也有很大的差异,其重要原因是药物代谢酶的多态性及其组织表达水平的差异。已有不少文献报道,CYP3A 基因的表达具有明显的种族、地域和个体差异,不同个体肝内 CYP3A 基因的表达可差 40 ~ 60 倍,其底物在体内的代谢可差 10 倍以上^[9,13,14]。Dai 等^[9]通过直接测序法,已在美国不同种族的人群中鉴定出 CYP3A4 基因的 28 种单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)。最近的研究发现 CYP3A 种属和个体差异的机制和分子基础可能与 PXR 有密切关系。

2 CYP3A 和孕烷 X 受体相关的依据

核受体 1-I 亚族(nuclear receptor-1I, NR-1I)根据其药理学作用可分为雄激素组成受体(constitutive androstane receptors, CAR)、苯甲酸酯 X 受体(benzoate X receptors, BXR)和 PXR。PXR 早先被认为是孤儿核受体,后来 Kliewer 等^[15~17]研究发现孕烷(preg-nane)能高度活化小鼠 PXR,可能是其天然配体,所以称之为“孕烷 X 受体”。人 PXR 又称之为甾体激素和外源化学物受体(steroid and xenobiotic receptor, SXR)^[17]。PXR 通过调节 CYP3A 的转录活化可保护机体免受潜在有毒化学物(内源和外源)的危害。一系列证据表明 PXR 是 CYP3A 的转录活化因子。首先,PXR 选择性表达的组织和表达的丰度与 CYP3A 完全一致。在大部分种属的肝脏、胃肠道、卵巢和子宫等都有所表达,而表达最丰富的地方都是肝和肠道。其次,PXR 能与目前已知的 CYP3A 基因启动子上的外源性化学物反应元件结合^[11]。人和家兔 CYP3A 基因序列上的启动子和(或)增强子上的倒向重复序列(everted repeat, ER6)或啮齿类的直接重复序列(directed repeat, DR3)是 PXR 的结合部位,PXR 一旦与这些部位结合,则会增强 CYP3A 的转录。第三,大量能诱导 CYP3A 基因转录的外源性化学物也能结合并高度活化 PXR,如利福平、克霉唑、苯巴比妥和磺吡酮(苯磺唑酮)等。第四,某些化学物对来自不同种属 PXR 的选择性活化作用与它们诱导 CYP3A 基因表达的选择性完全一致,如能有效地诱导人和家兔肝细胞 CYP3A 的利福平,同时也能

活化人和家兔的 PXR,却不能活化大鼠和小鼠的 PXR;相反,能诱导大鼠和小鼠 CYP3A 的 PCN 是啮齿类 PXR 的活化剂,但对人和家兔的 PXR 却没有作用。最后,敲除自身 PXR 并转染了人 PXR(hPXR)的小鼠(“humanized” mouse, 人源化转基因小鼠),丧失了小鼠 PXR 对 CYP3A 的转录特性,却表现出与人 PXR 一致的功能^[18]。综合以上结果可知:PXR 是调节 CYP3A 转录的关键因子之一,大部分药物、部分环境内分泌干扰物、一些内源性类固醇激素、胆汁酸等在体内的代谢很可能是通过这一途径进行的,而且不同化学物诱导 CYP3A 基因表达存在种属差异,其分子基础很可能在于各种属 PXR 的差异。

3 孕烷 X 受体调节机制及基因多态性

3.1 孕烷 X 受体调节机制和种系差异

PXR 是 CYP3A 转录调节的关键因子,PXR 对 CYP3A 的调节机制可概括为:诱导物(配体)与 PXR 结合使之活化,活化后的受体-配体复合物与视黄醛 X 受体(retinoid X receptor, RXR)形成异二聚体,并与类固醇激素活化蛋白 1(steroid hormone receptor coactivator-1)、受体相关蛋白 140(receptor interacting protein 140)和 gal1 抑制子(suppressor for gal1)等活化蛋白相互作用,最后与 CYP3A 基因启动子上的外源性化学物反应元件结合,PXR-RXR 异二聚体一旦与 CYP3A 反应元件结合,则可促进 CYP3A 的转录^[3,19]和 CYP3A 酶蛋白的表达并使其对底物的代谢能力加强(图 1)^[4]。CYP3A 表达丰度和功能增强的效果根据其底物的不同而不同,若底物是有毒化学物,则使化学物降毒;若底物是药物,则可使药效减低甚至丧失。另外 CYP3A 最后催化的底物可以是酶诱导物也可以是另外伴随诱导物进入体内的其他化学物。

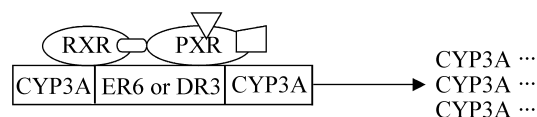


Fig 1. The transcription activation of CYP3A gene expression by pregnane X receptor(PXR)^[4]. ▽: Ligand, △: coactivator protein; ER6 or DR3 is the xenobiotic response element in CYP3A promoter.

不同化学物诱导 CYP3A 基因表达存在种属差异,其分子基础就是 PXR 的差异。现已克隆了人、恒河猴、猪、比格犬、家兔、小鼠、大鼠和斑纹鱼的 PXR 序列,它们在基因库的编号分别为 AF061056, AF454671, AF454672, AF454670, AF188476, AF031814, AF106005 和 AF454673^[16,19~21]。PXR 与其他核受体一样主要包括配体结合区(ligand-binding domain, LBD)和 DNA 结合区(DNA-binding domain, DBD)。各种属 PXR 序列的差异主要存在于 LBD 区,且一致性差异较大,为 40%~96%。DNA 结合区相对保守,90%以上的核苷酸序列是相同的。故各种属 PXR-LBD 区序列的不一致很可能导致了 CYP3A 基因表达的种属差异。

3.2 孕烷 X 受体-配体结合区结构特点

PXR 配体与 CYP3A 诱导物具有一致性,且范围都很广泛。但配体与 PXR 亲和力较低,即配体需达一定浓度时才能发挥有效的作用。此外,配体诱导的 PXR 介导的 CYP3A 转录也存在着种属差异,之所以产生以上结果很可能是由于 PXR-LBD 的结构特点所致。Watkins 等^[22]研究 hPXR 单独或与降胆固醇药 SR12813 复合后的晶体结构,发现 hPXR-LBD 是一个三明治式的 α -螺旋结构,由 α_1/α_3 , $\alpha_4/\alpha_5/\alpha_8$, α_7/α_{10} 三层组成,这种结构与一些已知结构的核受体,如维生素 D 受体(vitamin D receptor, V_D R)和过氧化物酶体增殖剂激活受体(PPAR γ)是相似的。但 hPXR-LBD 与已知核受体 LBD 结构上又存在显著的差别^[16,22,23]:hPXR-LBD 中的保守弹性环取代了已知核受体 LBD 的 α_6 螺旋, β 折叠的数目由一般核受体的 3 个上升到 5 个,并且为反向平行;hPXR-LBD 上 α_1 和 α_3 之间可变区的 4 个残基代替了已知核受体的 α_2 。hPXR-LBD 结构的特殊性决定其功能的特殊性。第一,hPXR 配体结合腔的结构和结合特点:hPXR 配体结合腔比其他一些核受体的配体结合腔要大得多,含 20 个疏水性氨基酸,4 个极性氨基酸(Ser²⁰⁸, Ser²⁴⁷, Cys²⁸⁴, Gln²⁸⁵),4 个带电或潜在带电氨基酸(Glu³²¹, His³²⁷, His⁴⁰⁷, Arg⁴¹⁰)。Glu³²¹ 和 Arg⁴¹⁰ 之间的盐桥使两个残基成为中性,盐桥的丧失会使 PXR 失去活性。5 个关键的极性氨基酸(Ser²⁰⁸, Ser²⁴⁷, Gln²⁸⁵, His⁴⁰⁷, Arg⁴¹⁰)分隔排列形成与配体结合的关键点。配体与结合腔中不同的氨基酸残基结合会导致不同的作用效果。第二,hPXR-LBD 的保守弹性环使之跟大型和小型的配体都能结合。弹性环含有 309~321 的 13 个氨基酸,跨越 β_4 羧基末端和 α_7

氨基末端。弹性环通过一个不溶性孔道与 hPXR 配体结合腔连接。当大分子配体连接时可能迫使通道打开,使带疏水性残基的极性配体腔与配体结合。通过这种构型改变,弹性环允许大型配体和小型配体都能通过。第三,配体腔的极性氨基酸残基对种属特异性的影响。用与 SR12813 作用在人和小鼠中表现不同的四种残基进行基因突变。在小鼠表达质粒中的每一种突变残基用 hPXR 上的一种氨基酸替代:Arg²⁰³-Ieu, Pro²⁰⁵-Ser, Gln⁴⁰⁴-His, Gln⁴⁰⁷-Arg。结果表明,野生型小鼠的 PXR 对 PCN 反应强烈,对 SR12813 反应较弱。然而,R203L-P205S-Q404H-Q407(人和小鼠的杂交体)突变株却不被 PCN 活化,而能被 SR12813 有效的活化。这一发现说明 PXR 的选择性和特异性与配体腔中的极性残基有关。总之,hPXR-LBD 的结构特性使它成为一个敏感的化学感受器,使其能与各种各样的化学物质结合,而且允许单个配体多位点结合,使 PXR 产生了种属特异性。

3.3 孕烷 X 受体的多态性

作为 CYP3A 基因主要转录因子的 PXR 也存在多态性。Zhang 等^[20]首先克隆了人 PXR 基因,该基因全长 35 kb,含有 9 个外显子,染色体定位在 3q11~13 区。通过分析 100 多名已知 CYP3A 表型的人肝细胞 PXR 基因序列后发现了 38 个 SNP,其中有 6 个在编码区,3 个为同义 SNP,3 个为非同义 SNP,3 个编码区非同义 SNP 形成等位基因 PXR * 2(79C→T),PXR * 3(106G→A)和 PXR * 4(4321G→A)。PXR * 2 和 PXR * 3 位于编码 N-末端区的第 2 外显子上。PXR * 2 在非洲裔美国人中的频率为 0.2,而在所分析的高加索人中未曾发现,非洲裔美国人 PXR * 3 的频率也比高加索人高 1 倍。但带 PXR * 2 和 PXR * 3 的非洲裔美国人肝细胞 CYP3A4 的表达水平与带 PXR * 1 者并没有明显的差异,它们的 DNA 结合力和转录活性也没有明显的改变。PXR * 4 位于第 4 外显子上,根据同源性模拟提示,PXR * 4 是一种在 DBD 第 3 螺旋区的 DNA 直接接触位点变异。虽然在所有被检的人中只有 1 名高加索人带有等位基因 PXR * 4,与 PXR * 1 及突变等位基因 PXR * 2 和 PXR * 3 相比,PXR * 4 蛋白在凝胶电泳迁移率改变分析法(electromobility shift assay)中与 PXR 结合序列的亲和力下降,而且在转染中 CYP3A4 报告质粒配体活化作用也略有降低,但 PXR * 4 杂合子的 CYP3A4 代谢表型却是正常的^[20,24]。该研究首次提供了 PXR 变异与药物消除之间有关系的证据。

尽管还存在不少问题,如检查的人群小,所取的样品是不同的研究机构原先所保留的,并没有在人群中随机抽样,因此代表性较差,也没能清楚地解释 PXR 的 SNP 与 CYP3A4 表型之间的关系等,但这一发现对研究药物相互作用和药物消除的个体差异仍具有开拓性的意义。

最近, Hustert 等^[25]研究了在德国的高加索人和非洲裔德国人中 6 个错义突变产生的 PXR 变异蛋白及其引起 CYP3A4 表达的改变情况,发现其中 3 种在 LS174T 细胞中表达的 PXR 变异蛋白 V140M, D163G 和 A370T 对于基础和化学物诱导的 CYP3A4 启动子报告基因的转录活化作用都有改变,说明 PXR 蛋白变异与临床所见的 CYP3A4 表达的个体差异有关,还可能与临床少见的、非典型的药物反应及对致癌物的敏感性差异有关。目前国外这方面的研究报道还为数不多,作者没有发现有关中国人群 PXR 遗传多态性的研究报道。

4 结语

不同物种 PXR-LBD 的差别较大,如恒河猴与人 PXR-LBD 96% 的序列是一致的,而人同斑纹鱼则只有 52% 的一致性。因此,要深入研究小鼠、大鼠、家兔、比格犬、猕猴等药理毒理学常用实验动物 PXR 的结构、功能及与人 PXR 的异同,以便在进行药理毒理学研究时能够选择最合适的动物模型。必要时可利用转基因技术,采用人化动物模型,以利于实验结果的外推。另外还需研究 PXR 未知的种属,以完善 PXR 基因库,为相关研究提供基础资料。

研究 PXR 和 CYP3A 的相关性及其在药理学方面的应用目前显得尤为紧迫和重要。首先,中国加入世界贸易组织后,进口药品将大量进入国内市场,甚至可能在一定时期内占据主导地位,但目前大多数进口药物是根据欧美发达国家的人群特点设计的,因此需要在中国较大的人群范围内分析 PXR 基因的 SNP,明确中国人群 PXR 等位基因的变异情况及其分布频率,为设计适合中国人群特点的新药、指导合理的临床用药、预测药物相互作用、减少药物不良反应等提供科学依据。其次,目前国内尚未见根据 PXR 转录活化机制建立的筛选 CYP3A 诱导物有效方法的报道。国外应用较多的体外方法是短暂共转染报告基因表达试验(transient cotransfection reporter expression assay)^[26],构建有 CYP3A 反应元件

的报告基因和含 PXR 序列的质粒共同转染于培养细胞中,在化学物诱导下,根据报告基因中特异性酶的表达情况,间接测定化学物诱导 CYP3A 的能力。但由于每次都要重新转染,既不方便又影响稳定性和重复性。而且,CYP3A 转录活化尚受到其他许多因子的影响。因此最好建立稳定转染的报告基因试验,若再结合测定 CYP3A 活性/表达改变的实验,则一方面可明确化学物在体内是否通过 PXR 活化途径增强 CYP3A 转录,另一方面可大量筛选 CYP3A 的诱导物,预测药物本身的代谢情况及对同时应用的其他药物的代谢可能产生的影响。

此外,PXR 不仅是 CYP3A 的主要转录调控因子,而且参与调控其他与药物和外源性化学物代谢有关的物质,包括 CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6 和谷胱甘肽 S-转移酶 2 (glutathion S-transferase 2)、多重耐药相关蛋白 1 (multidrug resistance-associated protein-1) 等,另外与胆汁酸代谢有关基因的表达也有 PXR 参与,PXR 与 V_DR, CAR 和 BXR 等核受体之间也有密切关系。这些方面还需要继续进行深入细致的研究,才有助于全面了解药物和其他化学物在人和实验动物体内的代谢过程和特征。

5 参考文献:

- [1] Wang JS, Xu ZH, Zhou HH. Cytochrome P450 3A4 and drug metabolism[J]. *Chin J Clin Pharmacol* (中国临床药理学杂志), 1996, **12**(4):231-235.
- [2] Peng H, Cheng ZN. Drug interaction related to CYP3A4 [J]. *Chin J Clin Pharmacol* (中国临床药理学杂志), 2001, **17**(5):379-385.
- [3] Masuyama H, Hiramatsu Y, Mizutani Y, Inoshita H, Kudo T. The expression of pregnane X receptor and its target gene, cytochrome P450 3A1, in perinatal mouse[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2001, **172**(1-2):47-56.
- [4] LeCulysse EL. Pregnane X receptor: molecular basis for species differences in CYP3A induction by xenobiotics[J]. *Chem Biol Interact*, 2001, **134**(3):283-289.
- [5] Moore JT, Kliewer SA. Use of the nuclear receptor PXR to predict drug interactions[J]. *Toxicology*, 2000, **153**(1-3):1-10.
- [6] Staudinger JL, Goodwin B, Jones SA, Hawkins-Brown D, MacKenzie KI, LaTour A, et al. The nuclear receptor PXR is a lithocholic acid sensor that protects against liver toxicity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**(6):3369-3374.
- [7] Xie W, Radominska-Pandya A, Shi Y, Simon CM, Nelson

- MC, Ong ES, *et al.* An essential role for nuclear receptors SXR/PXR in detoxification of cholestatic bile acids[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**(6):3375 – 3380.
- [8] Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2000, **38**(1):41 – 57.
- [9] Dai D, Tang J, Rose R, Hodgson E, Bienstock RJ, Mohrenweiser HW, *et al.* Identification of variants of CYP3A4 and characterization of their abilities to metabolize testosterone and chlorpyrifos[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, **299**(3):825 – 831.
- [10] Maurel P. The CYP3 family[A]. In: Ioannides C, eds. *Cytochromes P450: Metabolic and Toxicological Aspects* [M]. Boca Raton: CRC Press, Inc., 1996. 241 – 270.
- [11] Quattrochi LC, Guzelian PS. CYP3A regulation: from pharmacology to nuclear receptors[J]. *Drug Metab Dispos*, 2001, **29**(5):615 – 622.
- [12] Takeshita A, Koibuchi N, Oka J, Taguchi M, Shishiba Y, Ozawa Y. Bisphenol-A, an environmental estrogen, activates the human orphan nuclear receptor, steroid and xenobiotic receptor-mediated transcription[J]. *Eur J Endocrinol*, 2001, **145**(4):513 – 517.
- [13] Westlind A, Lofberg L, Tindberg N, Andersson TB, Ingelman-Sundberg M. Interindividual differences in hepatic expression of CYP3A4: relationship to genetic polymorphism in the 5'-upstream regulatory region[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, **259**(1):201 – 205.
- [14] Wandel C, Witte JS, Hall JM, Stein CM, Wood AJ, Wilkinson GR. CYP3A activity in African American and European American men: population differences and functional effect of the CYP3A4 *1B5'-promoter region polymorphism[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2000, **68**(1):82 – 91.
- [15] Kliewer SA, Moore JT, Wade L, Staudinger JT, Watson MA, Jones MA, *et al.* An orphan nuclear receptor activated by pregnanes defines a novel steroid signaling pathway[J]. *Cell*, 1998, **192**(1):73 – 82.
- [16] Moore LB, Maglich JM, McKee DD, Wisely B, Willson TM, Kliewer SA, *et al.* Pregnane X receptor(PXR), constitutive androstane receptor(CAR), and benzoate X receptor(BXR) define three pharmacologically distinct classes of nuclear receptors[J]. *Mol Endocrinol*, 2002, **16**(5):977 – 986.
- [17] Blumberg B, Sabbagh W Jr, Juguilon H, Bolado J Jr, van Meter CM, Ong ES, *et al.* SXR, a novel steroid and xenobiotic-sensing nuclear receptor[J]. *Genes Dev*, 1998, **12**(20):3195 – 3205.
- [18] Xie W, Evans RM. Pharmaceutical use of mouse models humanized for the xenobiotic receptor[J]. *Drug Discov Today*, 2002, **7**(9):509 – 515.
- [19] Lehmann JM, McKee DD, Watson MA, Willson TM, Moore JT, Kliewer SA. The human orphan nuclear receptor PXR is activated by compounds that regulate CYP3A4 gene expression and cause drug interactions[J]. *J Clin Invest*, 1998, **102**(5):1016 – 1023.
- [20] Zhang J, Kuehl P, Green ED, Touchman JW, Watkins PB, Daly A, *et al.* The human pregnane X receptor: genomic structure and identification and functional characterization of natural allelic variants[J]. *Pharmacogenetics*, 2001, **11**(7):555 – 572.
- [21] Zhang H, LeCulysse E, Liu L, Hu M, Matoney L, Zhu W, *et al.* Rat pregnane X receptor: molecular cloning, tissue distribution, and xenobiotic regulation[J]. *Arch Biochem Biophys*, 1999, **368**(1):14 – 22.
- [22] Watkins RE, Wisely GB, Moore LB, Collins JL, Lambert MH, Williams SP, *et al.* The human nuclear xenobiotic receptor PXR: structural determinants of directed promiscuity[J]. *Science*, 2001, **292**(5525):2329 – 2333.
- [23] Ekins S, Schuetz E. The PXR crystal structure: the end of the beginning[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2002, **23**(2):49 – 50.
- [24] Forman BM. Polymorphisms in promiscuous PXR: an explanation for interindividual differences in drug clearance[J]? *Pharmacogenetics*, 2001, **11**(7):551 – 552.
- [25] Hustert E, Zibat A, Presecan-Siedel E, Eiselt R, Mueller R, Fuss C, *et al.* Natural protein variants of pregnane X receptor with altered transactivation activity toward CYP3A4[J]. *Drug Metab Dispos*, 2001, **29**(11):1454 – 1459.
- [26] Luo G, Cunningham M, Kim S, Burn T, Lin J, Sinz M, *et al.* CYP3A4 induction by drugs: correlation between a pregnane X receptor reporter gene assay and CYP3A4 expression in human hepatocytes[J]. *Drug Metab Dispos*, 2002, **30**(7):795 – 804.

Progresses of researches on the correlation between pregnane X receptor and CYP3A

SUN Jian-Han, ZHU Xin-Qiang

(Department of Toxicology, Zhejiang University, Hangzhou 310031, China)

Abstract: Cytochrome P450 monooxygenase 3A (CYP3A) is one of the key enzymes for the metabolism of endogenous steroids and foreign chemicals in liver. Pregnane X receptor(PXR) is a critical regulator of *CYP3A* gene expression and activation of PXR is predictive of CYP3A induction. Sequence differences in the ligand-binding domain of PXR serve as the molecular basis for

the species difference in CYP3A induction. Studies on the correlation between CYP3A and PXR would have practical applications especially in the direction of clinical drug usage.

Key words: cytochrome P450; receptors, pregnane

(本文编辑 乔虹)

军事医学科学院毒物药物研究所招生招聘

军事医学科学院毒物药物研究所成立于1958年,是我国、我军从事基础医学、预防医学和新药研究、开发的重要机构。该所是由药物研究和相关基础研究诸多学科组成的综合性研究所,是国家首批博士、硕士学位授予单位及首批博士后流动站建站单位,现有一级博士学位授权学科4个,内含8个二级学科,涵盖了非临床新药研究、开发各环节涉及的所有学科。

招聘人才:我所设有新药评价、军事毒理学、中药药理学、新药安全评价、生化药理毒理学、药物制剂代谢、药物化学、毒物药物分析、天然产物化学和心血管药理学等研究室。承担着大量国家、军队课题,经费充裕,且实验室、仪器设备等工作条件良好。目前,在药物化学、药理学、生物化学、卫生毒理学、预防医学、病理学、药剂学和药物分析等诸多学科均需要不同层次的专业科研技术人才,欢迎各大院校和科研机构的朋友来我所工作。

招收博士后及客座研究人员:我所各学科常年招收博士后,欢迎应届博士毕业生或博士毕业一年以内的研究生到我所从事博士后课题研究工作,博士后进站时间无限制,全年均可办理。

博士生招生专业(研究方向):药物化学(肽与核酸化学、计算机辅助药物设计与合成、组合化学、天然产物化学)、药理学(神经系统新药、心血管药理学、免疫药理学、分子心血管药理学)、生物化学(酶学)、卫生毒理学(化学致癌机制)、预防医学(药物毒物代谢)。

硕士生招生专业(研究方向):药物化学(肽与核酸化学、计算机辅助设计与合成、天然产物化学、新药设计与合成)、药理学(免疫药理学、分子心血管药理学、神经系统新药、神经药理学、新药代谢)、生物化学(分子免疫学)、病理学(药物毒性实验病理学)、卫生毒理学(生殖毒理学)、预防医学(化合物致肺损伤机制及治疗药物药理学、药物毒物代谢)、药物制剂学(固体速释制剂、缓控释制剂、给药新剂型)、药物分析(对映体药物分离)。

地址:北京市海淀区太平路27号毒物药物研究所,邮政编码:100850;电话:010-66931626 联系人:韩铁
E-mail: hantie 2000@yahoo.com.cn