

Mechanisms Regulating the Expression of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes Involved in Xenobiotic Metabolism

Gyesik Min*

Department of Nursing, College of Nursing, Gyeongsang National University, Jinju 52725, Korea

Received February 14, 2024 / Revised March 3, 2024 / Accepted March 4, 2024

Cytochrome P450s (CYP) enzymes play a central role in the metabolism of both endogenous and xenobiotic chemical compounds. In particular, therapeutic drugs, natural products and environmental toxicants regulate expression of the tissue-specific CYP enzymes. This can cause CYP-mediated interactions among the chemical compounds such as the ingested drugs and toxicants, resulting in changes in their metabolism. This can lead to the modifications of their therapeutic and toxic effects. Intense investigations in this field throughout the last several decades have resulted in considerable progress in understanding the molecular mechanisms mediating the regulation of CYP gene expression. Now, it is well established that xenobiotic chemicals regulate the expression of specific CYP genes, and the corresponding xenobiotic-sensing receptors that mediate the expression control of specific CYP genes and their signal transduction pathways are involved in this process. This review summarizes the molecular mechanisms by which the well-known major xenobiotic-sensing receptors and other regulators affect the induction of CYP gene expression in response to exposure to various chemicals.

Key words : Cytochrome P450 enzymes, induction, metabolism, receptors, xenobiotics

서 론

약물, 환경 독성물질 및 식이성 동식물 유래 화합물 등과 같은 외인성 화학물질들의 체내 대사를 위한 관련 효소들의 발현과 활성 유도는 지난 수십 년 동안 잘 알려져 왔으며, 이는 약물의 생리적 작용뿐만 아니라 다양한 약물들 간의 상호작용을 통한 특정 화합물의 활성 억제 및 체외 배출 또는 활성 촉진 및 독성 등에 중요한 결과를 초래하는 것으로 인식되고 있다. 하지만, 이러한 대사 유도에 관련된 기초적 작용기전은 오랫동안 의문에 싸여 있었으며, 1970년대와 1990년대에 각각 발견된 aryl hydrocarbon receptor (AHR)와 pregnane X receptor (PXR), 그리고 constitutive androstane receptor (CAR) 등이 외인성 화학물질을 감지하는 수용체로서 CYPs의 유도를 위한 주요한 매개인자들로 밝혀지면서, CYP 효소 유전자의 발현 유도에 대한 구체적인 조직세포 및 분자적 작용기전을 이해하는 데 중요한 계기가 되었다[4, 24, 28, 41].

이러한 외인성 화학물질을 감지하는 수용체들은 리간드에 의해 활성화되는 전사조절인자로서, 구조적으로 핵 수용체 또는 basic helix-loop-helix (bHLH) 단백질 군에 속한다. 이제는 다양한 방식의 생체 외 시험관 및 배양된 세포를 활용하여 이러한 수용체들을 활성화시키고 CYP 효소 유전자의 발현을 유도할 수 있는 연구가 가능해졌으며, 이를 통한 생체 내 유도에 대한 비교적 신뢰성 있는 예측이 가능해지고 있다[5, 26, 40]. 하지만, 생체 외 시험관 및 배양세포를 활용한 분석을 통하여 이러한 수용체들을 활성화시키는 것으로 밝혀진 모든 화합물들이 실제 생체 내에서 항상 이들의 활성인자로 확인되지는 않는데, 이는 약리역학 또는 다른 인자들에 의해 기인한 것으로 여겨진다[22]. 또한, 이 수용체들은 외인성 화학물질의 체외 배출을 조절할 뿐만 아니라, 세포 내 신호전달 경로와 다양한 내인성 기능들을 조절하는 것으로 보고되고 있으며, 이들의 활성은 대사질환 및 암 등과 같은 여러 만성 질환들에도 관여할 가능성이 제기되고 있다[21].

본 총설에서는, 약물, 환경 독성물질 및 생태계 자연생성물들에 의한 CYP 효소 유전자들의 발현 유도를 매개하는 것으로 알려진 AHR, PXR, CAR 그리고 기타 전사조절인자들과 전사 후 기능 조절의 분자적 작용기전을 정리하고, 일부 관련된 CYP 효소들의 구체적인 발현 유도 기전들을 고찰하고자 한다.

*Corresponding author

Tel : +82-55-772-3651, Fax : +82-55-772-3659

E-mail : g-min@gnu.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

본 론

Aryl hydrocarbon receptor에 의한 CYP 발현조절

AHR은 전사조절인자들 중 bHLH 군에 속하는 수용체 단백질이다[34]. AHR은 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)을 포함한 환경 오염물질과 독성물질들에 의해 특히 활성화되며, 따라서 독성학적으로 중요한 의미를 가진다[27]. 그러나, 오메프라졸과 같은 일부 약물 리간드도 AHR을 활성화시킬 수 있으며[42]. 생체 상주 정상균총으로부터 유래된 일부 화합물들을 포함한 다수의 내인성 물질 또한 AHR에 대한 리간드로 확인되어 왔다[7, 27].

AHR은 대부분의 조직들에서 광범위하게 발현되며, 특히 태반, 간, 췌장, 폐 및 심장 등에서 높게 발현된다[18]. 리간드가 존재하지 않을 경우, AHR은 여러 단백질들과 하나의 복합체를 형성하여 세포질 내에 격리된다. 리간드의 결합으로 AHR은 3차원 구조를 변화시켜 결합된 샤페론 단백질들로부터 유리된 다음 핵으로의 위치이동이 가능해지며, 핵 내에서는 또 다른 bHLH 단백질인 AHR nuclear translocator (AHRNT)와 이질 이량체를 형성한다[27, 34]. AHR/AHRNT 이량체는 표적 유전자의 조절 부위에 위치한 xenobiotic response element (XRE)에 결합하여 이들의 전사를 촉진한다(Fig. 1). 표적 유전자들 중의 하나는 aryl hydrocarbon receptor repressor (AHRR)로서, 하나의 음성 되먹임 기전으로 작용한다[7].

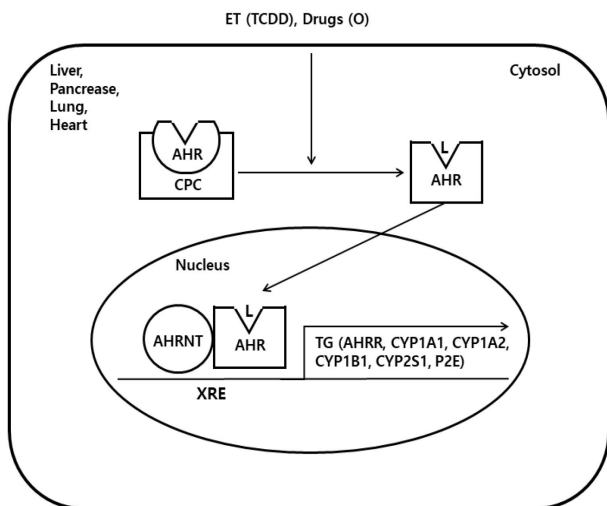


Fig. 1. A schematic diagram of AHR-mediated induction of CYP expression in response to xenobiotics. Abbreviation: ET, environmental toxicants; TCDD, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin; O, omeprazole; AHR, aryl hydrocarbon receptor; CPC, chaperone protein complex; L, ligand; AHRNT, AHR nuclear translocator; TG, target genes; AHRR, AHR repressor; CYP, cytochrome P450; P2E, phase 2 metabolic enzymes; XRE, xenobiotic response elements.

AHR은 CYPs 유전자들 가운데 주로 CYP1 family에 속하는 CYP 효소 유전자들의 발현을 조절하며, 그 중에서도 특히 CYP1A2는 간에서의 약물대사에 중요한 역할을 한다. 간 이외의 여러 조직들에서, AHR은 CYP1A1 및 CYP1B1의 발현을 효율적으로 유도한다[7]. 다른 CYP family 중에서, AHR은 CYP2S1을 포함한 CYP2 family에 속하는 일부 CYP 유전자들의 유도를 조절하는 것으로 보고되었다[44]. 비록 생쥐에서는 Cyp2a5가 AHR에 의해 조절되는 것으로 알려졌지만, Cyp2a5의 인간 동족체인 CYP2A6에 대한 AHR의 유도에 관련된 증거는 아직 확인되지 않고 있다[3]. AHR은 또한 다수의 2단계 약물대사 효소의 유도를 조절한다. 약물대사 뿐만 아니라, AHR은 세포의 성장과 분화 및 면역과 같은 여러 생리적 기능에도 중요한 역할을 하며, 지속적인 활성화는 독성을 초래할 수도 있다[21, 27, 34, 43].

PXR 및 CAR에 의한 CYP 발현조절

PXR과 CAR는 각각 체계적 명칭으로 nuclear receptor (NR)112 및 NR113으로 불리며, 모두 핵 수용체의 동일한 아과(subfamily)에 속한다. 이 수용체들의 조직 발현양상은 매우 제한적이며, 모두 대부분 간에서 발현된다. PXR은 또한 창자에서도 발현되며, 일부 다른 조직들에서도 낮은 수준으로 발현되는 것으로 보고되고 있다[56]. PXR과 CAR의 리간드 결합 부위는 다양한 유형의 외인성 화합물을 수용할 수 있도록 진화되어 왔으며, 이로 인해 주위의 화학적 환경을 감지하는 데 중요한 역할을 한다. 이들의 리간드에 대한 비차별성은 다양한 구조와 물리화학적 성질을 지닌 광범위한 리간드들을 수용할 수 있는 크고 유연한 리간드 결합 부위에 기인한다[8].

특히, PXR 리간드 결합 부위는 매우 크고 변통성이 있어 다른 구조를 갖는 다양한 화합물들이 결합하여 활성화될 수 있기 때문에, 화학적 환경에 대한 하나의 이상적인 감지 수용체로 여겨진다[8]. 반면, CAR의 리간드 결합 부위는 PXR의 리간드 결합 부위보다 더 작고 덜 유연하여, 보다 더 적은 수의 화합물을 수용할 수 있다[8]. 그러나, CAR 또한 여러 가지 다른 화합물들에 의해 활성화될 수 있다. 임상적으로 중요한 약물들 간의 상호작용 측면에서 본다면, PXR의 활성이 CYP 효소 유전자의 발현에 대한 가장 중요한 유도기전으로 대표될 수 있지만, PXR과 CAR는 또한 리간드로서 작용하는 다수의 중요한 약물들을 서로 공유하고 있다.

PXR과 CAR의 DNA 결합 영역은 종들 사이에서 매우 잘 보존되어 있지만, 리간드 결합 영역은 상당히 다르게 나타난다. 따라서, 결국 외인성 화합물을 감지하는 이들 수용체들의 리간드에 대한 선호도가 종들 간 중요한 차이를 나타내게 되어, 실험동물들로부터 얻어진 생체 내 결과를 인간에게 적용하여 추론하기 어렵게 만든다[6, 32].

이에 대한 전형적인 한 예로서 rifampicin을 들 수 있는데, 이는 인간의 PXR을 효율적으로 활성화시키지만, 생쥐의 PXR 활성화에는 매우 약하게 작용한다. 역으로, pregnenolone-16 α -carbonitrile (PCN)은 인간 PXR보다 오히려 생쥐의 PXR을 더 선호한다. 유사한 방식으로, 1,4-bis-[2-(3,5-dichloropyridyloxy)] benzene, 3,3',5,5'-tetrachloro-1,4-bis(pyridyloxy) benzene (TCPOBOP)은 생쥐 CAR를 활성화시키지만 인간의 CAR를 활성화시키지 못하는 반면, 6-(4-Chlorophenyl)imidazo[2,1-b] [1,3]thiazole-5-carbaldehyde-O-(3,4-dichlorobenzyl) oxime (CITCO)은 인간 유래 CAR에 대한 하나의 작용제이지만 생쥐의 CAR에 대한 친화성은 거의 없다[10]. 이러한 리간드 선호도에 대한 종들 간의 차이에 따르는 문제점을 극복하기 위해, 인간의 PXR과 CAR로 대체된 생쥐 실험동물 모델들이 개발되기도 하였다[45].

본질적으로 활성화된 수용체로도 불리는 CAR는 리간드와 독립적으로 자발적인 전사활성을 나타낸다[10, 29]. 이러한 사실은 특히 간 세포주 내에서 외인성 CAR의 발현을 활용한 실험들에서 분명하게 확인되어 왔다. 제1차 배양 간세포 또는 생체 내 간조직에서 CAR의 자발적 활성화는 하나의 다중 단백질 복합체의 일부인 리간드-미결합 수용체 형태로 세포질 내에 위치함으로써 주로 제한될 수 있다. 리간드가 결합하면, CAR는 샤페론 단백질들로부터 유리되어 핵으로의 위치 이동이 가능해진다. 이러한 전형적인 리간드 결합 이외에도, CAR는 간접적으로 활성화

화될 수 있으며, phenobarbital이 하나의 간접적인 CAR 활성화제로서의 주된 예이다[29]. Phenobarbital에 의한 CAR의 활성화 기전은 복잡하며, epidermal growth factor (EGF)-epidermal growth factor receptor (EGFR) 상호작용에 대한 경쟁적 억제를 통한 EGFR 신호전달 경로의 억제를 포함한다. 그 결과, 활성화된 C 인산화효소 1에 대한 수용체인 receptor for activated C kinase 1 (RACK1)의 인산화가 감소되어, RACK1로 하여금 단백질 탈인산화효소 2A 및 CAR와 상호작용하게 한다. 이러한 상호작용을 통하여 CAR는 결국 탈인산화되어 핵으로의 위치 이동이 가능해진다[29].

리간드의 결합에 대한 반응으로, PXR과 CAR는 세포질로부터 핵으로 이동되며, 핵 내에서 또 다른 핵 수용체인 retinoid X receptor (RXR)와 이질 이량체를 형성한다. PXR/RXR 및 CAR/RXR 이질 이량체들은 AGGTCA 또는 이의 변이 염기서열들로 구성된 직접 또는 역 반복 서열들을 포함한 표적 유전자의 특이적 DNA 요소에 결합할 수 있게 된다(Fig. 2). 작용제와 결합한 이들 수용체는 염색질의 구조를 변형시키고 전사 개시 복합체의 형성에 관여하는 공동활성인자들을 동원하여 표적 유전자의 전사를 유도한다. 이러한 전형적인 핵 수용체의 기능 이외에도, PXR과 CAR는 다른 단백질들과의 상호작용을 통하여 이들 핵 수용체의 작용에 의해 조절되는 다양한 세포 기능들에도 관여한다[36, 39]. 이러한 작용 방식은 특히 수용체에 의한 유전자 발현의 억제에 중요할 수 있다. 또한,

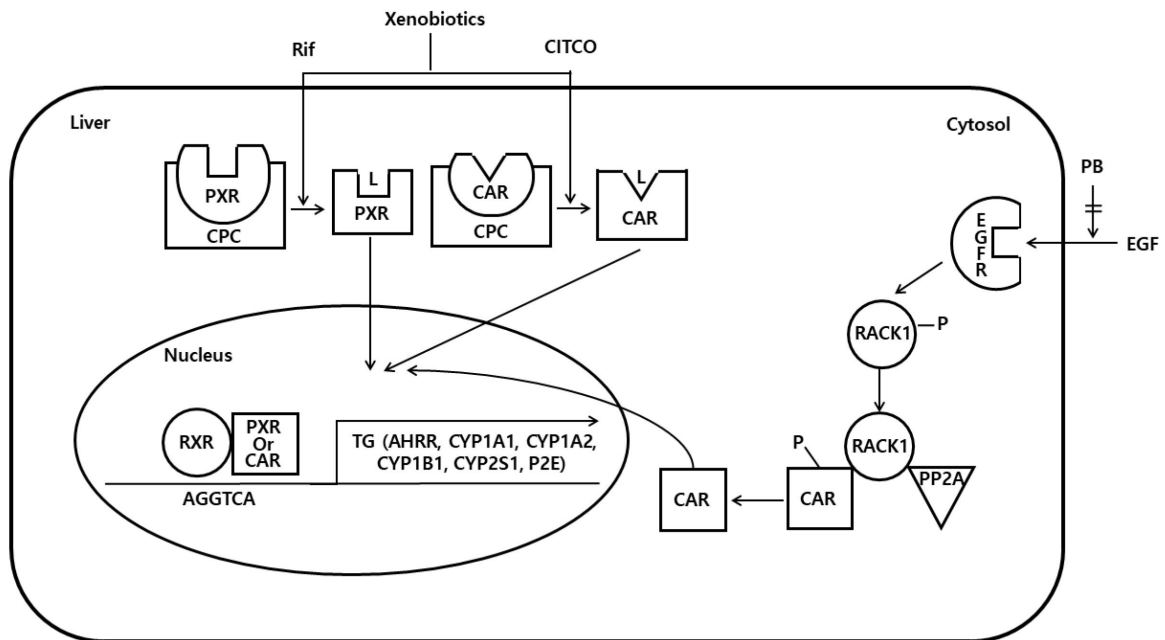


Fig. 2. A schematic diagram of PXR- and CAR-mediated induction of CYP expression in response to xenobiotics. Abbreviation: PXR, pregnane X receptor; CAR, constitutive androstane receptor; Rif, rifampicin; CITCO, 6-(4-chlorophenyl)imidazo [2,1-b] [1,3]thiazole-5-carbaldehyde-O-(3,4-dichlorobenzyl)oxime; L, ligand; CPC, chaperone protein complex; PB, phenobarbital; EGF, epidermal growth factor; EGFR, EGF receptor; RACK1, receptor for activated C kinase 1; PP2A, protein phosphatase 2A; RXR, retinoid X receptor; TG, target genes; CYP, cytochrome P450.

PXR과 CAR의 기능은 인산화 상태뿐만 아니라, 기타 다른 번역 후 변형 기전들에 의해 미세하게 조절될 수 있다 [15, 48, 50].

PXR은 약물대사에 중요한 역할을 수행하는 다수의 CYP 효소 유전자들을 표적으로 하며, 특히 가장 지배적인 약물대사 CYP 효소인 CYP3A4를 포함한다, CYP3A 아과에 속하는 CYP isoforms 이외에도, PXR은 다수의 다른 중요한 약물대사 CYP 효소 유전자들의 발현을 조절한다. 염색질 면역침강법에 의한 염기서열 분석을 통하여, 인간 간암 세포주인 HepG2세포 내에서 rifampicin 처리에 의해 반응하여 PXR이 결합하는 rifampicin-유도 부위들이 CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP3A4 및 CYP3A7 등을 포함한 다수의 CYP 효소 유전자들의 인접부위에서 탐지되었다[47]. 또한, 약물대사에 대한 명확한 기능이 밝혀지지 않은 여러 CYP 유전자들과 다수의 2단계 약물대사 효소들이 PXR과 상호작용 하는 것으로 확인되었다[47].

CAR의 표적 유전자는 대표적으로 많이 연구되어 온 CYP2B6을 들 수 있지만, 대체로 PXR 표적 CYP 효소 유전자들과 상당히 중복되어 나타난다(Fig. 2) [29]. 비록 염색질 면역침강법을 이용한 염기서열 분석을 통하여 CAR가 인간의 CYP 유전자에 결합한다는 보고는 아직 없지만, 생쥐모델에서 인간 유래 CAR의 상호작용체에 대한 연구는 계속 진행되어 오고 있다[35]. 이러한 연구는 흥미롭게도, CAR가 AHR 및 PXR을 포함한 다른 전사 인자들을 암호화하는 다수의 유전자들을 표적으로 한다는 사실을 보고하였으며, 이는 CAR-매개 CYP 유전자 유도기전에 대한 또 다른 수준의 복잡한 조절경로를 제시한다[35].

RXR은 PXR, CAR 및 여러 다른 제2 유형의 핵 수용체들에 대한 하나의 결합 동반체로서 기능한다. 비록 RXR이 하나의 수동적인 동반체로서만 기능하는 것으로 종종 간주되고 있지만, RXR 또한 9-cis retinoic acid와 같은 리간드와 결합할 수 있으며, RXR 리간드가 RXR과 외인성 화합물을 감지하는 수용체들에 의해 형성된 이량체들의 기능을 조절할 수도 있음이 보고되어 왔다[11, 16]. 또한, retinoid계 리간드들은 RXR/RXR 동질 이량체 및 RXR/vitamin D receptor (VDR) 이질 이량체를 형성하여 CYP3A4

유전자의 발현을 유도하는 것으로 보고되었다[55].

스테로이드 수용체에 의한 CYP 발현조절

외인성 화합물을 감지하는 수용체들 이외에도, 일부 스테로이드 수용체가 특정 화합물에 대한 노출에 반응하여 CYP 효소 유전자들의 발현 유도를 매개하는 것으로 보고되었다. 외인성 화합물을 감지하는 핵 수용체들과는 대조적으로, 이들 전형적인 스테로이드 핵 수용체는 리간드의 선호에 있어 더욱더 제한적이며, 이질 이량체가 아닌 동질 이량체로서 작용한다. 이에 따라, 에스트라디올은 에스트로겐 수용체 α (ERα)에 결합한 다음 CYP2A6 유전자의 5'-측면 부위에 위치한 estrogen response element (ERE)에 대한 결합을 통하여 CYP2A6 효소 유전자의 발현을 직접적으로 유도한다(Table 1) [23].

당질코르티코이드는 CYP 효소 유전자의 발현을 조절하지만, 그 유도기전은 상당히 다양하다. 텍사메타존과 같은 일부의 당질코르티코이드들은 PXR 리간드로 작용하여 표적 CYP 유전자의 발현을 유도한다. 그러나, 메틸 프레드니솔론과 같은 다른 당질코르티코이드들은 인간 유래 PXR을 거의 활성화시키지 못한다[46]. 사실상, 당질코르티코이드 수용체는 PXR과 CAR의 발현을 유도하며, 이는 여러 경우에 있어서 당질코르티코이드에 의해 유도되는 CYP 효소 유전자의 발현에 간접적으로 관여한다 [37, 38]. 하지만, 또한 직접적인 당질코르티코이드 수용체 매개에 의한 CYP2C와 CYP3A의 아과에 속하는 유전자들의 발현조절 역시 여러 연구들에 의해 보고되어 왔다 (Table 1) [12, 19, 20, 25, 33]. 특히, 당질코르티코이드 수용체 매개에 의한 CYP3A 소속 isoform 유전자들의 직접적인 조절은 PXR과 CAR의 발현이 결핍된 폐와 태아의 간 조직에서 확인되었다[25, 33].

Nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 (NFE2L2) 매개에 의한 CYP 발현조절

Nuclear factor erythroid2-related factor2 (NRF2)로도 불리는 NFE2L2는 basic region-leucine zipper 유형의 전사인자들 중 cap-'n'-collar (CnC) 아과에 속하는 하나의 전사조

Table 1. Comparison in the CYP induction mechanisms among xenobiotic mediators

Mediator	ER	GR	NFE2L2
Ligand/Stimulator	E2	GC	HM
Dimerization	Homodimer (ER/ER)	Homodimer (GR/GR)	Heterodimer (NFE2L2/sMAF)
DNA Binding Element	ERE	GRE	ARE
Target Gene	CYP2A6	CYP2C, CYP3A, PXR, CAR	CYP2A6, P2E

Abbreviation: ER, estrogen receptor; GR, glucocorticoid receptor; NFE2L2, nuclear factor erythroid-derived 2-like 2; E2, 17β-estradiol; GC, glucocorticoid; HM, heavy metals; sMAF, small musculoaponeurotic fibrosarcoma; ERE, estrogen response element; GRE, glucocorticoid response element; ARE, antioxidant response element; CYP, cytochrome P450; PXR, pregnane X receptor; CAR, constitutive androstane receptor; P2E, phase 2 metabolic enzymes.

절인자이다[52]. NFE2L2의 발현은 단백질 안정화 수준에서 조절되며, 외인성 화학물질에 대한 노출과 같은 외부 자극에 의한 음성 강제가 없는 안정된 상태에서는 NFE2L2의 상호작용 동반 인자인 Kelch-like ECH-associated protein 1 (KEAP1)에 의하여 프로테아좀 분해의 표적이 된다. KEAP1은 하나의 산화 환원 감지기로 기능하며, 반응성이 높은 다수의 시스테인 잔기를 함유하고 있어 전자친화성 분자에 의해 변형될 경우, NFE2L2를 프로테아좀 분해 기구로 표적하지 않는다. 따라서, NFE2L2는 산화적 스트레스에 의한 반응으로 안정화되며, 핵으로 축적되어 small musculoaponeurotic fibrosarcoma (sMAF)로 불리는 암유전자 동족체 단백질들과 이질 이량체를 형성한다. NFE2L2/sMAF 이량체는 표적 유전자의 조절 부위 내 항산화 반응 요소로 불리는 염기서열에 결합한다(Table 1) [14].

NFE2L2의 신호 경로는 납과 카드뮴 등의 중금속과 같은 많은 독성 화학물질들에 의해 생성되는 산화적 스트레스에 반응하여 활성화된다[1]. NFE2L2는 여러 세포 기능들을 조절하며, 그중 항산화 반응과 외인성 화학물질의 생체 내 변환을 포함한다[14]. 하지만, 외인성 화학물질의 대사 기구 내에서 NFE2L2는 주로 2단계 대사효소들을 표적으로 삼으며, CYP 효소들 가운데는 단지 제한된 수의 CYP2 family 소속 유전자들만 NFE2L2에 의해 조절 받는다[57]. 이의 가장 잘 밝혀진 표적 CYP는 생쥐 유전자 Cyp2a5이며[2, 31], 이와 밀접히 연관된 인간 유전자 CYP2A6 또한 NFE2L2에 의해 조절 받는다[1, 58]. 흥미롭게도, AHR과 NFE2L2의 신호전달 경로들은 여러 수준들에서 서로 소통하는 것으로 보고되었다[30].

전사 후 기전에 의한 CYP 발현조절

소수의 CYP 효소 유전자들은 외인성 화학물질에 의한 mRNA의 안정화 유도를 통하여 발현이 조절되는 것으로 알려지고 있다. 전사 후 mRNA의 안정화 유도는 생쥐 유전자 Cyp2a5의 조절에서 설득력 있게 제시되었는데, 이 유전자는 피라졸 처리에 의한 반응으로 mRNA의 3'-비번 역부위 리보뉴클레오티드 말단 염기서열에 대한 heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1 (hnRNP A1)의 결합을 통하여 mRNA의 안정화가 조절되는 것으로 보고되었다[1]. 인간 유래 CYP2A6 유전자 또한 유사한 기전에 의해 조절되는 것으로 여겨진다[13]. 최근에는, 다수의 CYP 효소 유전자들이 또한 microRNA에 의한 표적이 되는 것으로 알려졌으며, 이는 외인성 화학물질의 노출에 의한 CYP 유전자의 전사 후 효과를 매개하는 microRNA의 잠재적인 역할을 시사한다[59, 60].

번역 후 기전에 의한 CYP 발현조절

일부의 CYP 효소 유전자들은 mRNA의 번역 후 단백질 수준에서 조절되는 것으로 보고되었다. 가장 대표적인 예

가 CYP2E1이며, 이 유전자의 효소 단백질은 짧은 반감기를 갖고 있어 단백질의 안정화가 CYP2E1 발현에 대한 주요한 조절 기전을 대표한다. 불안정한 CYP2E1 단백질은 에탄올, 아세톤, 피라졸 및 이소니아지드 등과 같은 외인성 화학물질에 의해 안정화되는 것으로 보고되었다[9, 49].

결론

지난 수십 년 동안의 많은 연구들을 통하여, 외인성 및 내인성 화학물질의 대사에 관여하는 다양한 CYP 효소 유전자들의 작용과 발현조절에 대한 구체적인 이해에 상당한 진전이 있었으며, 이제는 다양한 약물, 환경 독성물질 및 자연 동식물 유래 화학물 등을 기질로 이용하여 대사함으로써 이들의 분해와 체외 배출을 유도하는 화학물-특이적 CYP 효소의 특성과 작용 기전 뿐만 아니라, 이들 화학물질에 의해 조절되는 CYP 효소 유전자의 발현 유도 및 억제에 대해서도 구체적인 매개인자들에 의한 분자적 신호 경로 및 기전들이 지속적으로 확인되어 오고 있다. 특히, 이러한 CYP 유전자의 발현 유도와 억제는 체내 화학물질 간의 상호작용을 통한 대사에 중요한 영향을 미치며, 따라서, 섭취된 약물과 독성물질의 약리 역동적 변화에 의한 치료 효과와 체내 독성에 각각 결정적인 결과를 초래할 수 있다.

약물들 간의 상호작용에 대한 주요한 원인이 되는 CYP 유전자의 발현 유도는 이 효소들의 발현억제에 의한 영향과는 달리, 그 효과가 느리게 나타날 뿐만 아니라, 유도인자의 제거 후 효과감소에도 더 많은 시간이 소요된다는 점에서 구별된다[22]. 이는 유도물질의 노출 후 효소단백질의 신합성에 따른 지연과 유도인자의 제거로 인한 추가적 효소의 분해에 소요되는 시간에 기인한다[53]. 만일 긴 반감기를 가진 화학물질의 생체 내 정상적인 평형상태의 혈중 농도를 고려한다면, 그 유도의 명백한 효과가 나타나기까지는 더 많은 시간이 소요될 수 있다. 따라서, 화학물질의 노출로 인한 특정 CYP 효소 유전자의 발현 유도와 그에 따른 약물대사 결과에 미치는 효과를 탐지하기는 쉽지 않다.

CYP 유도에 의한 대사 효과는 발현된 CYP 효소의 기질 화학물질의 특성에 의해서 달라질 수 있다. 즉, 활성 형태로 존재하는 대상 약물과 독성물질에 대한 CYP 유도효과는 그 기질 화학물질의 분해와 제거를 통하여 각각 치료 효과와 독성효과를 감소시키는 반면, 전구체 형태의 약물과 CYP 효소작용에 의해 활성화되는 대사산물을 갖는 독성 화학물질은 CYP 유도에 의해 각각 촉진된 치료 효과와 독성효과를 초래하게 된다[22].

화학물질에 의한 CYP 유도 결과는 특히 개인의 일상생활에서 노출되는 환경 화학물질과 약물들로 구성된 다양한 혼합 화학물질을 고려할 경우, 더욱 복잡하고 예측하기

어렵게 된다. 최근의 연구들에 따르면, 외인성 화학물질 을 감지하는 수용체를 활성화시키는 화합물들의 다양한 조합물에 의한 결합 효과들이 보고되고 있으며, 이러한 현상은 특히 PXR에 대해서 잘 확인되고 있다. 예를 들어, 약물 17 α -ethinylestradiol과 제초제의 하나인 trans-nonachlor로 구성된 혼합물과 bisphenol A 유사체들로 구성된 독성 화합물 등과 같은 조합물들은 그들 각각의 자체로서는 PXR을 활성화할 수 없는 낮은 농도에서도 PXR의 활성을 강화시키는 것으로 나타났다[17, 51]. 또한, 활성화를 일으키지 못하는 두 가지의 화합물이 동시에 PXR의 활성 부위에 결합할 경우, 이 수용체의 활성화 그에 따른 상승 효과를 초래할 수 있음이 보고되었다[17]. 화합물의 혼용에 의한 상승효과는 약물과 다양한 환경 독성 화합물들 사이에서 나타날 수 있으며, 따라서, 이러한 결과는 약물과 환경 오염물 또는 천연 화합물들이 상호작용 또는 함께 공동작용 함으로써 CYP 유전자의 발현조절 및 그에 따른 체내 유입된 화합물의 대사, 생리적 또는 약리적 활성 및 독성 등에 영향을 미칠 수 있음을 제시한다. 또한, CYP 유전자의 유도 효과는 노출되는 다양한 혼합물 내 각 화합물의 특성과 작용기전 등에 따라 영향을 받을 수 있는데, 예를 들어, 특정 CYP 효소의 발현을 유도하여 다른 화합물의 분해와 대사를 조절하거나, 자신이 다른 화합물에 의해 유도된 특이적 CYP 효소에 대한 기질로 이용되어 분해 및 대사로 약리 역학적 활성과 독성을 잃기도 하며, 또는 다른 CYP 효소 유전자의 발현을 억제함으로써 그 CYP 효소에 의해 대사되는 표적 기질 화합물들의 약리 및 생리적 활성과 독성효과를 촉진할 수도 있다. 따라서, 개인이 일상생활 속에서 노출되는 다양한 혼합 화합물들에 의한 CYP 효소 유전자의 발현조절 결과는 예측하기 매우 어려우며, 인체의 항상성 유지를 위한 총체적 반응과 기전들에 의해 조절되는 것으로 사료된다.

지금까지의 수많은 연구들을 통하여 생체 외 및 생체 내 CYP 유전자의 유도기전과 이를 탐지하는 방법들이 체계적으로 확립되어 왔으며, 이제는 약물의 개발단계에서 CYP 효소-매개에 의한 약물들 간의 상호작용이 확인되고, 약물들 간의 잠재적 상호작용을 예측하여 지나치게 강한 CYP 유도 또는 억제를 초래할 수 있는 가능성을 감소시키고 있다[22]. 약물 개발에서의 이러한 진전은 최근 대사에 대한 안정성이 높은 소분자 약물의 개발로 CYP-매개에 의한 약물들 간 상호작용의 위험성을 감소시키려는 시도가 이루어지고 있다. 그러나, 이러한 약물 또한 다양한 운반체들에 의해 매개되는 상호작용과 같은 또 다른 유형의 상호작용들을 유도하는 것으로 보고되었다 [54], 그리고, 여전히 아직 확인되지 못한 CYP 유도물질과 억제물질들이 다양한 식품, 천연 유래 화합물 및 환경 독성물질 등에 함유된 화합물들 중에 존재할 수 있다. 따라서, 다양한 내인성 및 외인성 유래 화학물질의 대사에 핵

심적인 역할을 담당하는 CYP 효소 유전자의 조절에 대한 새로운 화합물의 추가적인 발견과 이에 따른 새로운 매개 인자 및 기전들에 대한 지속적인 연구는 계속될 것으로 사료된다.

감사의 글

이 논문은 2024년도 경상국립대학교 대학회계 연구비 지원에 의하여 연구되었으며, 이에 감사드립니다.

The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

References

1. Abu-Bakar, A., Hakkola, J., Juvonen, R., Rahnasto-Rilla, M., Raunio, H. and Lang, M. A. 2013. Function and regulation of the Cyp2a5/CYP2A6 genes in response to toxic insults in the liver. *Curr. Drug Metab.* **14**, 137-150.
2. Abu-Bakar, A., Lämsä, V., Arpiainen, S., Moore, M. R., Lang, M. A. and Hakkola, J. 2007. Regulation of CYP2A5 gene by the transcription factor nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2. *Drug Metab. Dispos.* **35**, 787-794.
3. Arpiainen, S., Raffalli-Mathieu, F., Lang, M. A., Pelkonen, O. and Hakkola, J. 2005. Regulation of the Cyp2a5 gene involves an aryl hydrocarbon receptor-dependent pathway. *Mol. Pharmacol.* **67**, 1325-1333.
4. Baes, M., Gulick, T., Choi, H. S., Martinoli, M. G., Simha, D. and Moore, D. D. 1994. A new orphan member of the nuclear hormone receptor superfamily that interacts with a subset of retinoic acid response elements. *Mol. Cell. Biol.* **14**, 1544-1552.
5. Bernasconi, C., Pelkonen, O., Andersson, T. B., Strickland, J., Wilk-Zasadna, I., Asturiol, D., Cole, T., Liska, R., Worth, A., Müller-Vieira, U., Richert, L., Chesne, C. and Coecke, S. 2019. Validation of *in vitro* methods for human cytochrome P450 enzyme induction: outcome of a multi-laboratory study. *Toxicol. In Vitro* **60**, 212-228.
6. Blumberg, B., Sabbagh, W., Juguilon, H., Bolado, J., van Meter, C. M., Ong, E. S. and Evans, R. M. 1998. SXR, a novel steroid and xenobiotic-sensing nuclear receptor. *Genes Dev.* **12**, 3195-3205.
7. Bock, K. W. 2019. Aryl hydrocarbon receptor (AHR): from selected human target genes and crosstalk with transcription factors to multiple AHR functions. *Biochem. Pharmacol.* **168**, 65-70.
8. Buchman, C. D., Chai, S. C. and Chen, T. 2018. A current structural perspective on PXR and CAR in drug metabolism. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **14**, 635-647.
9. Carroccio, A., Wu, D. and Cederbaum, A. I. 1994. Ethanol increases content and activity of human cytochrome

- P4502E1 in a transduced HepG2 cell line. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **203**, 727-733.
10. Chai, S. C., Cherian, M. T., Wang, Y. and Chen, T. 2016. Small-molecule modulators of PXR and CAR. *Biochim. Biophys. Acta.* **1859**, 1141-1154.
 11. Chen, S., Wang, K. and Wan, Y. J. Y. 2010. Retinoids activate RXR/CAR-mediated pathway and induce CYP3A. *Biochem. Pharmacol.* **79**, 270-276.
 12. Chen, Y., Ferguson, S. S., Negishi, M. and Goldstein, J. A. 2003. Identification of constitutive androstane receptor and glucocorticoid receptor binding sites in the CYP2C19 promoter. *Mol. Pharmacol.* **64**, 316-324.
 13. Christian, K., Lang, M., Maurel, P. and Raffalli-Mathieu, F. 2004. Interaction of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1 with cytochrome P450 2A6 mRNA: implications for post-transcriptional regulation of the CYP2A6 gene. *Mol. Pharmacol.* **65**, 1405-1414.
 14. Cuadrado, A., Rojo, A. I., Wells, G., Hayes, J. D., Cousin, S. P., Rumsey, W. L., Attucks, O. C., Franklin, S., Levenon, A., Kensler, T. W. and Dinkova-Kostova, A. T. 2019. Therapeutic targeting of the NRF2 and KEAP1 partnership in chronic diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.* **18**, 295-317.
 15. Cui, W., Sun, M., Zhang, S., Shen, X., Galeva, N., Williams, T. D. and Staudinger, J. L. 2016. A SUMO-acetyl switch in PXR biology. *Biochim. Biophys. Acta.* **1859**, 1170-1182.
 16. de Almeida, N. R. and Conda-Sheridan, M. 2019. A review of the molecular design and biological activities of RXR agonists. *Med. Res. Rev.* **39**, 1372-1397.
 17. Delfosse, V., Dendele, B., Huet, T., Grimaldi, M., Boulahouf, A., Gerbal-Chaloin, S., Beucher, B., Roecklin, D., Muller, C., Rahmani, R., Cavailles, V., Daujat-Chavanieu, M., Vivat, V., Pascussi, J. M., Balaguer, P. and Bourguet, W. 2015. Synergistic activation of human pregnane X receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds. *Nat. Commun.* **6**, 8089.
 18. Dolwick, K. M., Schmidt, J. V., Carver, L. A., Swanson, H. I. and Bradfield, C. A. 1993. Cloning and expression of a human Ah receptor cDNA. *Mol. Pharmacol.* **44**, 911-917.
 19. Ferguson, S. S., Chen, Y., LeCluyse, E. L., Negishi, M. and Goldstein, J. A. 2005. Human CYP2C8 is transcriptionally regulated by the nuclear receptors constitutive androstane receptor, pregnane X receptor, glucocorticoid receptor, and hepatic nuclear factor 4alpha. *Mol. Pharmacol.* **68**, 747-757.
 20. Gerbal-Chaloin, S., Daujat, M., Pascussi, J. M., Pichard-Garcia, L., Vilarem, M. J. and Maurel, P. 2002. Transcriptional regulation of CYP2C9 gene. Role of glucocorticoid receptor and constitutive androstane receptor. *J. Biol. Chem.* **277**, 209-217.
 21. Hakkola, J., Bernasconi, C., Coecke, S., Richert, L., Andersson, T. B. and Pelkonen, O. 2018. Cytochrome P450 induction and xeno-sensing receptors pregnane X receptor, constitutive androstane receptor, aryl hydrocarbon receptor and peroxisome proliferator-activated receptor α at the crossroads of toxicokinetics and toxicodynamics. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **123**, 42-50.
 22. Hakkola, J., Hukkanen, J., Turpeinen, M. and Pelkonen, O. 2020. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. *Arch. Toxicol.* **94**, 3671-3722.
 23. Higashi, E., Fukami, T., Itoh, M., Kyo, S., Inoue, M., Yokoi, T. and Nakajima, M. 2007. Human CYP2A6 is induced by estrogen via estrogen receptor. *Drug Metab. Dispos.* **35**, 1935-1941.
 24. Honkakoski, P., Zelko, I., Sueyoshi, T. and Negishi, M. 1998. The nuclear orphan receptor CAR-retinoid X receptor heterodimer activates the phenobarbital-responsive enhancer module of the CYP2B gene. *Mol. Cell. Biol.* **18**, 5652-5658.
 25. Hukkanen, J., Vaisanen, T., Lassila, A., Piipari, R., Anttila, S., Pelkonen, O., Raunio, H. and Hakkola, J. 2003. Regulation of CYP3A5 by glucocorticoids and cigarette smoke in human lung-derived cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **304**, 745-752.
 26. Kato, H. 2020. Computational prediction of cytochrome P450 inhibition and induction. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **35**, 30-44.
 27. Kawajiri, K. and Fujii-Kuriyama, Y. 2017. The aryl hydrocarbon receptor: a multifunctional chemical sensor for host defense and homeostatic maintenance. *Exp. Anim.* **66**, 75-89.
 28. Kliewer, S. A., Moore, J. T., Wade, L., Staudinger, J. L., Watson, M. A., Jones, S. A., McKee, D. D., Oliver, B. B., Willson, T. M., Zetterstrom, R. H., Perlmann, T. and Lehmann, J. M. 1998. An orphan nuclear receptor activated by pregnanes defines a novel steroid signaling pathway. *Cell* **92**, 73-82.
 29. Kobayashi, K., Hashimoto, M., Honkakoski, P. and Negishi, M. 2015. Regulation of gene expression by CAR: an update. *Arch. Toxicol.* **89**, 1045-1055.
 30. Köhle, C. and Bock, K. W. 2007. Coordinate regulation of Phase I and II xenobiotic metabolisms by the Ah receptor and Nrf2. *Biochem. Pharmacol.* **73**, 1853-1862.
 31. Lämsä, V., Levenon, A., Leinonen, H., Ylä-Herttuala, S., Yamamoto, M. and Hakkola, J. 2010. Cytochrome P450 2A5 constitutive expression and induction by heavy metals is dependent on redox-sensitive transcription factor Nrf2 in liver. *Chem. Res. Toxicol.* **23**, 977-985.
 32. Lehmann, J. M., McKee, D. D., Watson, M. A., Willson, T. M., Moore, J. T. and Kliewer, S. A. 1998. The human orphan nuclear receptor PXR is activated by compounds that regulate CYP3A4 gene expression and cause drug interactions. *J. Clin. Investig.* **102**, 1016-1023.
 33. Matsunaga, T., Maruyama, M., Harada, E., Katsuyama, Y., Sugihara, N., Ise, H., Negishi, N., Ikeda, U. and Ohmori, S. 2004. Expression and induction of CYP3As in human fetal hepatocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **318**, 428-434.
 34. Nebert, D. W. 2017. Aryl hydrocarbon receptor (AHR): "pioneer member" of the basic-helix/loop/helix per-Arnt-sim (bHLH/PAS) family of "sensors" of foreign and en-

- ogenous signals. *Prog. Lipid Res.* **67**, 38-57.
35. Niu, B., Coslo, D. M., Bataille, A. R., Albert, I., Pugh, B. F. and Omiecinski, C. J. 2018. *In vivo* genome-wide binding interactions of mouse and human constitutive androstane receptors reveal novel gene targets. *Nucleic Acids Res.* **46**, 8385-8403.
 36. Oladimeji, P., Cui, H., Zhang, C. and Chen, T. 2016. Regulation of PXR and CAR by protein-protein interaction and signaling crosstalk. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **12**, 997-1010.
 37. Pascussi, J. M., Busson-Le Coniat, M., Maurel, P. and Vilarem, M. 2003. Transcriptional analysis of the orphan nuclear receptor constitutive androstane receptor (NR1I3) gene promoter: identification of a distal glucocorticoid response element. *Mol. Endocrinol.* **17**, 42-55.
 38. Pascussi, J. M., Drocourt, L., Gerbal-Chaloin, S., Fabre, J. M., Maurel, P. and Vilarem, M. J. 2001. Dual effect of dexamethasone on CYP3A4 gene expression in human hepatocytes. Sequential role of glucocorticoid receptor and pregnane X receptor. *Eur. J. Biochem.* **268**, 6346-6358.
 39. Pavek, P. 2016. Pregnane X receptor (PXR)-mediated gene repression and cross-talk of PXR with other nuclear receptors via coactivator interactions. *Front. Pharmacol.* **7**, 456.
 40. Pelkonen, O., Turpeinen, M., Hakkola, J., Honkakoski, P., Hukkanen, J. and Raunio, H. 2008. Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: current status. *Arch. Toxicol.* **82**, 667-715.
 41. Poland, A., Glover, E. and Kende, A. S. 1976. Stereospecific, high affinity binding of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin by hepatic cytosol. Evidence that the binding species is receptor for induction of aryl hydrocarbon hydroxylase. *J. Biol. Chem.* **251**, 4936-4946.
 42. Quattrochi, L. C. and Tukey, R. H. 1993. Nuclear uptake of the Ah (dioxin) receptor in response to omeprazole: transcriptional activation of the human CYP1A1 gene. *Mol. Pharmacol.* **43**, 504-508.
 43. Rothhammer, V. and Quintana, F. J. 2019. The aryl hydrocarbon receptor: an environmental sensor integrating immune responses in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* **19**, 184-197.
 44. Saarikoski, S. T., Rivera, S. P., Hankinson, O. and Husgafvel-Pursiainen, K. 2005. CYP2S1: a short review. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **207**, 62-69.
 45. Scheer, N., Ross, J., Rode, A., Zevnik, B., Niehaves, S., Faust, N. and Wolf, C. R. 2008. A novel panel of mouse models to evaluate the role of human pregnane X receptor and constitutive androstane receptor in drug response. *J. Clin. Investig.* **118**, 3228-3239.
 46. Shukla, S. J., Sakamuru, S., Huang, R., Moeller, T. A., Shinn, P., Vanleer, D., Auld, D. S., Austin, C. P. and Xia, M. 2011. Identification of clinically used drugs that activate pregnane X receptors. *Drug Metab. Dispos.* **39**, 151-159.
 47. Smith, R. P., Eckalbar, W. L., Morrissey, K. M., Luizon, M. R., Hoffmann, T. J., Sun, X., Jones, S. L., Force Aldred, S., Ramamoorthy, A., Desta, Z., Liu, Y., Skaar, T. C., Trinklein, N. D., Giacomini, K. M. and Ahituv, N. 2014. Genome-wide discovery of drug-dependent human liver regulatory elements. *PLoS Genet.* **10**, e1004648.
 48. Smutny, T., Mani, S. and Pavek, P. 2013. Post-translational and post-transcriptional modifications of pregnane X receptor (PXR) in regulation of the cytochrome P450 superfamily. *Curr. Drug Metab.* **14**, 1059-1069.
 49. Song, B. J., Veech, R. L., Park, S. S., Gelboin, H. V. and Gonzalez, F. J. 1989. Induction of rat hepatic N-nitrosodimethylamine demethylase by acetone is due to protein stabilization. *J. Biol. Chem.* **264**, 3568-3572.
 50. Staudinger, J. L., Xu, C., Biswas, A. and Mani, S. 2011. Post-translational modification of pregnane X receptor. *Pharmacol. Res.* **64**, 4-10.
 51. Sui, Y., Ai, N., Park, S. H., Rios-Pilier, J., Perkins, J. T., Welsh, W. J. and Zhou, C. 2012. Bisphenol A and its analogues activate human pregnane X receptor. *Environ. Health Perspect.* **120**, 399-405.
 52. Suzuki, T. and Yamamoto, M. 2015. Molecular basis of the Keap1-Nrf2 system. *Free Radic. Biol. Med.* **88**, 93-100.
 53. Tran, J. Q., Kovacs, S. J., McIntosh, T. S., Davis, H. M. and Martin, D. E. 1999. Morning spot and 24-hour urinary 6 beta-hydroxycortisol to cortisol ratios: intraindividual variability and correlation under basal conditions and conditions of CYP 3A4 induction. *J. Clin. Pharmacol.* **39**, 487-494.
 54. Venkatakrishnan, K. and Rostami-Hodjegan, A. 2019. Come dance with me: transformative changes in the science and practice of drug-drug interactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* **105**, 1272-1278.
 55. Wang, K., Chen, S., Xie, W. and Wan, Y. Y. 2008. Retinoids induce cytochrome P450 3A4 through RXR/VDR-mediated pathway. *Biochem. Pharmacol.* **75**, 2204-2213.
 56. Wang, Y., Ong, S. S., Chai, S. C. and Chen, T. 2012. Role of CAR and PXR in xenobiotic sensing and metabolism. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **8**, 803-817.
 57. Wu, K. C., Cui, J. Y. and Klaassen, C. D. 2012. Effect of graded Nrf2 activation on phase-I and -II drug metabolizing enzymes and transporters in mouse liver. *PLoS One* **7**, e39006.
 58. Yokota, S., Higashi, E., Fukami, T., Yokoi, T. and Nakajima, M. 2011. Human CYP2A6 is regulated by nuclear factor-erythroid 2 related factor 2. *Biochem. Pharmacol.* **81**, 289-294.
 59. Yu, A., Tian, Y., Tu, M., Ho, P. Y. and Jilek, J. L. 2016. MicroRNA pharmacopigenetics: posttranscriptional regulation mechanisms behind variable drug disposition and strategy to develop more effective therapy. *Drug Metab. Dispos.* **44**, 308-319.
 60. Yu, J., Ritchie, T. K., Zhou, Z. and Ragueneau-Majlessi, I. 2016. Key findings from preclinical and clinical drug interaction studies presented in new drug and biological license applications approved by the food and drug administration in 2014. *Drug Metab. Dispos.* **44**, 83-101.

초록 : 외인성 화학물질의 대사에 관여하는 Cytochrome P450 (CYP) 효소의 발현조절 기전

민계식*

(경상국립대학교 간호대학 간호학과)

CYP 효소는 내인성 및 외인성 화학물질의 대사에 핵심적인 역할을 담당한다. 특히, 약물, 자연생성물 및 환경 독성 화학물질 등은 조직에 따라 특이적 CYP 효소 유전자의 발현을 조절하며, 이는 체내 유입된 약물과 독성물질 등과 같은 화학물질들 사이의 상호작용을 유발하여 이들의 대사에 영향을 줌으로써, 결국 치료 효과와 독성 효과에 변화를 초래한다. 이 분야에 대한 지난 수십 년 동안의 집중적인 연구는, 이러한 CYP 효소 유전자의 발현조절을 매개하는 분자적 기전을 이해하는 데 상당한 진전을 가져왔다. 이제는 구체적인 CYP 효소 유전자의 발현 유도를 조절하는 화합물들뿐만 아니라, 이를 감지하여 특정 CYP 유전자의 발현 조절을 매개하는 데 관여하는 수용체들과 이들의 신호전달 경로들이 비교적 상세히 밝혀졌다. 본 총설에서는, 다양한 화학물질의 노출에 반응하여 CYP 효소 유전자들의 발현 유도를 매개하는 것으로 알려진 주요 외인성 물질-감지 수용체들과 기타 조절인자들의 분자적 작용기전을 요약한다.