

本文引用:齐光照,李朵璐.细胞色素 P450 酶 CYP2W1 研究进展[J].新乡医学院学报,2019,36(7):698-700,封三. DOI: 10.7683/xyxyxb.2019.07.025.

【综述】

# 细胞色素 P450 酶 CYP2W1 研究进展

齐光照, 李朵璐  
(郑州大学第一附属医院药学部,河南 郑州 450052)

**摘要:** 细胞色素 P450 酶 2W1 (CYP2W1) 是肿瘤特异性代谢酶,在结直肠癌和肝癌等肿瘤组织中高表达,而在正常成人组织细胞中不表达。CYP2W1 可以将非细胞毒性的倍癌霉素类化合物氧化代谢为具有细胞毒作用的代谢产物,进而杀死高表达 CYP2W1 的肿瘤细胞。本文将介绍 CYP2W1 的遗传多态性及其与结直肠癌发生风险的相关性、表达调控机制、底物特异性和作为肿瘤标志物和抗肿瘤药物靶点的潜力。

**关键词:** 细胞色素 P450 酶 2W1;结直肠癌;靶向药物;基因多态性

**中图分类号:** R456 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2019)07-0698-04

药物效果的有效发挥与药物的吸收、分布、代谢和排泄即药物代谢动力学过程密切相关,其中代谢过程主要在肝脏经药物代谢酶催化进行。药物代谢酶包括 I 相和 II 相酶,前者主要是细胞色素 P450 酶 (cytochrome P450, CYP450),而后者包括葡萄糖醛酸转移酶、谷胱甘肽-S-转移酶和 N-乙酰基转移酶等。细胞色素 P450 酶 2W1 (cytochrome P450 family 2 subfamily W member 1, CYP2W1) 是在人类基因组计划期间被发现的 CYP450 超家族的一个新成员<sup>[1-2]</sup>,其主要在胎儿期结肠组织和成人结直肠癌等肿瘤组织中表达,而在成人正常组织中表达缺如<sup>[3]</sup>。CYP2W1 可以将前药倍癌霉素类化合物代谢为具有细胞毒性的产物,从而杀死癌细胞,而正常细胞由于不表达 CYP2W1 而不受影响<sup>[4]</sup>。作为潜在的靶向药物作用位点,CYP2W1 近年来成为一个研究热点,本文对相关研究进展综述如下。

## 1 CYP2W1 基因的结构与遗传多态性

人类 CYP2W1 基因位于染色体 7p22.3,跨越 6 485 碱基对 (base pair, bp),包含 9 个外显子。CYP2W1 开放阅读框共 1 473 bp,编码含 490 个氨基酸残基的蛋白质。CYP2W1 已命名的等位基因有野生型 CYP2W1\*1A、变异型 CYP2W1\*1B 和 CYP2W1\*2-6,其中变异等位基因频率超过 10% 的为 CYP2W1\*1B (166C > T, rs2272375, p. Leu56Leu) 和 CYP2W1\*6 (5601C > T, rs3808348, p.

Pro488Leu)<sup>[5]</sup>。一项筛查 200 名日本人 CYP2W1 编码区基因变异的研究发现,CYP2W1\*1B 和 CYP2W1\*6 在日本人群的等位基因频率分别为 31.8% 和 36.8%,而 Qi 等<sup>[6]</sup>报道的中国汉族和维吾尔族人群中 CYP2W1\*1B 和 CYP2W1\*6 的等位基因频率分别为 37.9% 和 28.0%,42.6% 和 17.3%。西北大学的一项类似研究显示,中国汉族、维吾尔族和藏族人群 CYP2W1\*1B 和 CYP2W1\*6 的等位基因频率分别为 30.0% 和 24.0%、47.0% 和 13.0%、44.0% 和 30.0%<sup>[7]</sup>。迄今为止,对 CYP2W1 编码区基因突变的筛查只在东亚人(中国的汉族、维吾尔族和藏族,日本人)中进行,对于高加索人和非洲人尚无相关研究发表。

2 项关于 CYP2W1 基因突变和结直肠癌易感性相关性的研究显示,西班牙人和瑞典人(皆为相应健康对照人群)中 CYP2W1\*6 等位基因频率分别为 12.2% 和 21.3%<sup>[8-9]</sup>。西班牙人和瑞典人 CYP2W1\*2 (2008G > A, rs3735684, p. Ala181Thr) 等位基因频率分别为 9.1% 和 6.7%,与日本人 (0.5%)、中国汉族 (2.9% 和 2.0%)、维吾尔族 (5.2% 和 7.0%) 和藏族 (1.0%) 人群存在差异<sup>[6-9]</sup>。作者收集整理了 2 项大规模人群全基因组测序数据库中上述 3 个 CYP2W1 的单核苷酸多态性 (166C > T, 5601C > T 和 2008G > A) 的突变频率,其中千人基因组工程包括非洲人、美洲人、东亚人、欧洲人和南亚人 5 个人群,而外显子组集成联合数据库 (exome aggregation consortium, ExAC) 囊括了 60 706 个受试者外显子组序列信息。与已报道的结果一致,CYP2W1\*1B、CYP2W1\*6 和 CYP2W1\*2

在不同人群中的等位基因频率存在差异。

作者在 ExAC 数据库中共收集到 480 个 CYP2W1 基因突变,其中 72.3% 发生在编码区(错义突变、同义突变和框移突变)。此外,这 480 个突变中约 93.5% 为罕见突变(等位基因频率小于 0.1%)。最近一项研究显示,药物转运、代谢和排泄相关基因的表达和功能的个体间差异的 31.9% 归因于这些基因的罕见变异体<sup>[10]</sup>。随着测序成本的下降,利用基于测序的序列分析方法可以进一步研究较多的低频率突变对 CYP2W1 功能的影响。利用克隆方法对在日本人中发现的 CYP2W1 单核苷酸多态性进行连锁分析发现,2008G > A 与 166C > T 完全连锁<sup>[5]</sup>。虽然中国汉族、维吾尔族和藏族人群 CYP2W1 的连锁不平衡有所差异<sup>[6-7]</sup>,但在中国人群中利用 Haploview 方法进一步验证了以上这些结论。现在用于鉴定 CYP2W1 单体型的技术还比较复杂,不能普及,但是上文所述的罕见编码区突变是否发生在同一条同源染色体对于确定 CYP2W1 的酶活性非常重要,该问题值得未来进一步研究。

## 2 CYP2W1 遗传多态性与结直肠癌易感性

药物代谢酶对前致癌物的转运、代谢和排泄能力受遗传多态性的影响,因此,药物代谢酶遗传多态性与肿瘤易感性具有一定的相关性。鉴于 CYP2W1 在结肠癌的特异性表达,GERVASINI 等<sup>[8]</sup>分析了 150 例西班牙结肠癌患者和 263 例健康对照者 CYP2W1 基因 5 个非同义突变频率的差异,结果显示,只有 CYP2W1\*2 与结肠癌增加的发生风险相关。但是,STENSTEDT 等<sup>[9]</sup>比较了 1 785 例瑞典结肠癌患者和 1 761 例健康对照者 CYP2W1\*2 和 CYP2W1\*6 的基因频率,结果发现差异无统计学意义,且转染进入结肠癌细胞株 SW480 的 2 个 CYP2W1 突变体 CYP2W1.2 和 CYP2W1.6 的表达水平和酶活性与野生型相比差异也无统计学意义。上述 2 项研究 CYP2W1 常见突变与结直肠癌发生风险相关性的结果在高加索人中不一致<sup>[8-9]</sup>,相关研究在东亚人群尤其是中国人中仍未见报道,因此未来值得进一步研究。随着测序成本的下降,未来可以考察中国结直肠癌患者整个 CYP2W1 基因的突变情况,以期发现相关的癌症风险遗传标志物。

## 3 CYP2W1 表达的调控机制

CYP2W1 在一个来自肝细胞癌细胞株 HepG2

的 cDNA 文库中被首次发现,随后 KARLGREN 等<sup>[3]</sup>利用实时荧光定量聚合酶链反应考察了人和大鼠各种组织中 CYP2W1 的 mRNA 和蛋白表达情况,结果显示,大鼠胎儿期结肠高表达 CYP2W1,而胎儿期其他组织和成年大鼠的各种组织(包括结肠)却不表达 CYP2W1。而在成人正常组织如脑、肾脏、肝脏、心脏、胃肠道、肌肉、血液、胎盘、膀胱、子宫、肾上腺、甲状腺和肺等组织中均未检测到 CYP2W1 的表达,只有某些肿瘤组织如结肠癌和肾上腺瘤以及癌细胞株如 HepG2 中检测到 CYP2W1 的表达。CYP2W1 是否高表达与其基因第 1 外显子和内含子交界处二核苷酸 CG 处胞嘧啶的甲基化相关,使用去甲基试剂氮杂胞苷后低表达 CYP2W1 的细胞株 B16A2 明显增加了 CYP2W1 的表达<sup>[11]</sup>。因此,CYP2W1 是一个肿瘤特异性表达的药物代谢酶,其表达与 CYP2W1 基因第 1 外显子和内含子交界处 CG 位点胞嘧啶的甲基化水平密切相关。

CYP450 家族基因的表达易受药物等异源物的诱导或者抑制,最常见的调控方式是药物等配体与核受体如芳香烃受体、组成性雄烷受体及孕烷 X 受体等结合形成复合体,后者以转录因子的形式与 CYP450 基因启动子区结合进而促进其表达<sup>[12]</sup>。在稳定表达 CYP2W1 的结肠癌细胞株 HCC2998 中分别加入 14 种不同浓度的药物,结果显示,只有酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼、氮杂胞苷和亚油酸(linoleic acid, LA)及其 2 种结合物(9Z11E-LA, 11E12Z-LA)可以显著诱导 CYP2W1 的表达,但是这些药物诱导 CYP2W1 mRNA 表达上升并不是通过改变 CYP2W1 基因甲基化水平实现的,其具体的分子机制尚不清楚<sup>[13]</sup>。未来需要进一步研究 CYP2W1 表达是否受到转录因子尤其是核受体的调节,以及表观遗传学机制如 DNA 甲基化与转录因子的相互作用在其表达调控中的角色。

## 4 CYP2W1 对内源性底物和外源性异物的代谢

CYP2W1 从被发现以来,一直被作为一个“孤儿”细胞色素酶,因为其主要的内源性底物尚未被证实<sup>[14-15]</sup>。利用过表达 CYP2W1 的 HEK293 细胞株和大肠埃希菌等培养体系,检测到花生四烯酸可以被氧化代谢为二羟基二十碳烯酸<sup>[16-17]</sup>,但后来的一些类似研究并未发现花生四烯酸、月桂酸和性激素等是 CYP2W1 的生理性底物。有研究证实,吡喹

和溶血磷脂酸可被其氧化代谢<sup>[4,18]</sup>。ZHAO等<sup>[19]</sup>的研究发现,视黄酸与CYP2W1具有较高的亲和力,尽管代谢速率比较低,提示癌细胞局部视黄酸浓度的变化可能和癌细胞特异性表达CYP2W1相关。以上这些研究内源性底物的结果不一致,可能与CYP2W1的三维晶体结构和反向的内质网膜拓扑结构相关<sup>[20-22]</sup>,未来需要用生物物理学的方法阐明CYP2W1的立体蛋白结构,并确证在氧化反应中的电子供体。

CYP2W1在癌组织中的特异性表达,可能与其代谢前致癌物为致癌物,促进癌细胞的发生发展相关。有研究发现,一些前致癌物如黄曲霉毒素和芳香胺可以经CYP2W1代谢转化为具有致癌性的代谢产物<sup>[23-24]</sup>。此外,基于CYP2W1的癌组织特异性表达,可以考虑将CYP2W1作为抗肿瘤的药物治疗靶点。AQ4N(二羟基蒽类)、GW-610(氟苯并噻唑类)和ICT2706(氯甲基吡啶类)等化合物经CYP2W1代谢可以成为具有细胞毒性的抗肿瘤化合物<sup>[25-29]</sup>。

## 5 作为潜在药物靶点的CYP2W1

CYP2W1在癌组织尤其是结直肠癌的特异性表达,使其成为一个潜在的诊断和预后的肿瘤标志物<sup>[30-33]</sup>。在结直肠癌肝转移和原发性肝细胞癌患者中,高表达的CYP2W1与患者的预后较差相关。CYP2W1蛋白在肾上腺组织和肾上腺瘤组织中的表达尚存在争议,可能与其特异性抗体的制备途径相关<sup>[34-35]</sup>。利用CYP2W1在肿瘤组织的特异性表达及作为药物代谢酶的特性,可以给予患者非细胞毒性的前药,后者在特异表达CYP2W1的肿瘤细胞中可被CYP2W1代谢为具有细胞毒性的代谢产物,从而杀死肿瘤细胞。相关研究筛选到一类理想的化合物即倍癌霉素类,其原型药物无细胞毒性,而经过CYP2W1的特异性代谢可以产生对细胞具有杀伤性作用的代谢产物,进而杀死表达CYP2W1的肿瘤细胞<sup>[36-38]</sup>。这些研究在细胞株以及荷瘤小鼠中均证实了倍癌霉素类化合物的前药特质,为结直肠癌和肝癌等恶性肿瘤的治疗提供了新的策略。

## 6 总结与展望

本文综述了关于药物代谢酶CYP2W1的遗传多态性及其与结直肠癌易感性的相关性、CYP2W1的表达调控机制、代谢底物和作为药物靶点的特质等方面的研究进展。CYP2W1的表达谱说明其在胚

胎发育和癌发生中具有重要的作用。未来对CYP2W1的晶体结构及其代谢特征的阐明可以逐步揭示CYP2W1的分子生物学特征,并为以其为药物靶点的新药研发提供更多的基础理论支持。

### 参考文献:

- [1] STRAUSBERG R L, FEINGOLD E A, GROUSE L H, et al. Generation and initial analysis of more than 15 000 full-length human and mouse cDNA sequences[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(26): 16899-16903.
- [2] INGELMAN-SUNDBERG M. The human genome project and novel aspects of cytochrome P450 research[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, 207(2 Suppl): 52-56.
- [3] KARLGREN M, GOMEZ A, STARK K, et al. Tumor-specific expression of the novel cytochrome P450 enzyme, CYP2W1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 341(2): 451-458.
- [4] KARLGREN M, INGELMAN-SUNDBERG M. Tumour-specific expression of CYP2W1: its potential as a drug target in cancer therapy[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2007, 11(1): 61-67.
- [5] HANZAWA Y, SASAKI T, MIZUGAKI M, et al. Genetic polymorphisms and haplotype structures of the human CYP2W1 gene in a Japanese population[J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36(2): 349-352.
- [6] QI G Z, WANG X, MIAO X J, et al. Novel single nucleotide polymorphisms (SNPs) of CYP2W1 gene in Chinese Uygur and Han populations[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2015, 30(6): 449-452.
- [7] LI Y, KANG X, YANG G, et al. Identification of genetic polymorphisms of CYP2W1 in the three main Chinese ethnicities: Han, Tibetan, and Uighur[J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44(9): 1510-1515.
- [8] GERVASINI G, DE MURILLO S G, LADERO J M, et al. CYP2W1 variant alleles in Caucasians and association of the CYP2W1 G541A (Ala181Thr) polymorphism with increased colorectal cancer risk[J]. *Pharmacogenomics*, 2010, 11(7): 919-925.
- [9] STENSTEDT K, TRAVICA S, GUO J, et al. CYP2W1 polymorphism: functional aspects and relation to risk for colorectal cancer[J]. *Pharmacogenomics*, 2013, 14(13): 1615-1622.
- [10] KOZYRA M, INGELMAN-SUNDBERG M, LAUSCHKE V M. Rare genetic variants in cellular transporters, metabolic enzymes, and nuclear receptors can be important determinants of interindividual differences in drug response[J]. *Genet Med*, 2017, 19(1): 20-29.
- [11] GOMEZ A, KARLGREN M, EDLER D, et al. Expression of CYP2W1 in colon tumors: regulation by gene methylation[J]. *Pharmacogenomics*, 2007, 8(10): 1315-1325.
- [12] YAN J, XIE W. A brief history of the discovery of PXR and CAR as xenobiotic receptors[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(5): 450-452.
- [13] CHOONG E, GUO J, PERSSON A, et al. Developmental regulation

- and induction of cytochrome P450 2W1, an enzyme expressed in colon tumors[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0122820.
- [14] CHOUDHARY D, JANSSON I, STOILOV I, *et al.* Expression patterns of mouse and human CYP orthologs(families 1-4) during development and in different adult tissues [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2005, 436(1):50-61.
  - [15] KARLGREN M, MIURA S, INGELMAN-SUNDBERG M. Novel extrahepatic cytochrome P450s [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, 207(2 Suppl):57-61.
  - [16] WU Z L, SOHL C D, SHIMADA T, *et al.* Recombinant enzymes overexpressed in bacteria show broad catalytic specificity of human cytochrome P450 2W1 and limited activity of human cytochrome P450 2S1 [J]. *Mol Pharmacol*, 2006, 69(6):2007-2014.
  - [17] YOSHIOKA H, KASAI N, IKUSHIRO S, *et al.* Enzymatic properties of human CYP2W1 expressed in *Escherichia coli* [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 345(1):169-174.
  - [18] XIAO Y, GUENGERICH F P. Metabolomic analysis and identification of a role for the orphan human cytochrome P450 2W1 in selective oxidation of lysophospholipids[J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(8):1610-1617.
  - [19] ZHAO Y, WAN D, YANG J, *et al.* Catalytic activities of tumor-specific human cytochrome P450 CYP2W1 toward endogenous substrates[J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44(5):771-780.
  - [20] LI W, TANG Y, HOSHINO T, *et al.* Molecular modeling of human cytochrome P450 2W1 and its interactions with substrates[J]. *J Mol Graph Model*, 2009, 28(2):170-176.
  - [21] GOMEZ A, NEKVINDOVA J, TRAVICA S, *et al.* Colorectal cancer-specific cytochrome P450 2W1: intracellular localization, glycosylation, and catalytic activity[J]. *Mol Pharmacol*, 2010, 78(6):1004-1011.
  - [22] GUO J, THIESS S, JOHANSSON I, *et al.* Membrane topology and search for potential redox partners of colon cancer-specific cytochrome P450 2W1 [J]. *FEBS Lett*, 2016, 590(3):330-339.
  - [23] THOMAS R D, GREEN M R, WILSON C, *et al.* Cytochrome P450 expression and metabolic activation of cooked food mutagen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4, 5-b] pyridine (PhIP) in MCF10A breast epithelial cells[J]. *Chem Biol Interact*, 2006, 160(3):204-216.
  - [24] EUN C Y, HAN S, LIM Y R, *et al.* Bioactivation of aromatic amines by human CYP2W1, an orphan cytochrome P450 enzyme [J]. *Toxicol Res*, 2010, 26(3):171-175.
  - [25] NISHIDA C R, LEE M, DE MONTELLANO P R. Efficient hypoxic activation of the anticancer agent AQ4N by CYP2S1 and CYP2W1 [J]. *Mol Pharmacol*, 2010, 78(3):497-502.
  - [26] TAN B S, TIONG K H, MURUHADAS A, *et al.* CYP2S1 and CYP2W1 mediate 2-(3, 4-dimethoxyphenyl)-5-fluorobenzothiazole (GW-610, NSC 721648) sensitivity in breast and colorectal cancer cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(10):1982-1992.
  - [27] TRAVICA S, PORS K, LOADMAN P M, *et al.* Colon cancer-specific cytochrome P450 2W1 converts duocarmycin analogues into potent tumor cytotoxins[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(11):2952-2961.
  - [28] SHELDRAKE H M, TRAVICA S, JOHANSSON I, *et al.* Re-engineering of the duocarmycin structural architecture enables bioprecursor development targeting CYP1A1 and CYP2W1 for biological activity[J]. *J Med Chem*, 2013, 56(15):6273-6277.
  - [29] WANG K, GUENGERICH F P. Bioactivation of fluorinated 2-arylbenzothiazole antitumor molecules by human cytochrome P450s 1A1 and 2W1 and deactivation by cytochrome P450 2S1 [J]. *Chem Res Toxicol*, 2012, 25(8):1740-1751.
  - [30] EDLER D, STENSTEDT K, OHRLING K, *et al.* The expression of the novel CYP2W1 enzyme is an independent prognostic factor in colorectal cancer-a pilot study[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(4):705-712.
  - [31] STENSTEDT K, HALLSTROM M, JOHANSSON I, *et al.* The expression of CYP2W1: a prognostic marker in colon cancer[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(9):3869-3874.
  - [32] STENSTEDT K, HALLSTROM M, LÉDEL F, *et al.* The expression of CYP2W1 in colorectal primary tumors, corresponding lymph node metastases and liver metastases [J]. *Acta Oncol*, 2014, 53(7):885-891.
  - [33] ZHANG K, JIANG L, HE R, *et al.* Prognostic value of CYP2W1 expression in patients with human hepatocellular carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(8):7669-7673.
  - [34] RONCHI C L, SBIERA S, VOLANTE M, *et al.* CYP2W1 is highly expressed in adrenal glands and is positively associated with the response to mitotane in adrenocortical carcinoma[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8):e105855.
  - [35] NOLÉ P, DUIJNDAM B, STENMAN A, *et al.* Human cytochrome P450 2W1 is not expressed in adrenal cortex and is only rarely expressed in adrenocortical carcinomas [J]. *PLoS One*, 2016, 11(9):e0162379.
  - [36] PAN Y, ONG E C. Cytochrome P450 2W1 (CYP2W1)-ready for use as the biomarker and drug target for cancer[J]. *Xenobiotica*, 2017, 47(10):923-932.
  - [37] GUO J, JOHANSSON I, MKRTCHIAN S, *et al.* The CYP2W1 enzyme: regulation, properties and activation of prodrugs [J]. *Drug Metab Rev*, 2016, 48(3):369-378.
  - [38] CHUNG F F, MAI C W, NG P Y, *et al.* Cytochrome P450 2W1 (CYP2W1) in colorectal cancers[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2016, 16(1):71-78.

( 本文编辑:孟 月)