ผลของ PM2.5 ต่อยีนไซโตโครม พี 450 1

ศาสตราจารย์ ดร.กนกวรรณ จารุกำจร* และ ภัทรภร มณีโชติ

สาขาวิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

มลพิษทางอากาศเป็นปัญหาสิ่งแวดล้อมที่กำลังได้รับความสนใจอย่างจริงจังเนื่องจากเป็นเรื่องใกล้ตัวที่ส่งผลต่อสุขภาพและสิ่งแวดล้อม PM2.5 (fine particulate matter) เป็นฝุ่นละอองขนาดเล็กที่ประกอบด้วยสารประกอบเชิงซ้อนหลายชนิด โดยสารที่มักก่อให้เกิดอันตรายโดยการสัมผัส ได้แก่ โลหะ สารกลุ่ม polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) สารกลุ่ม volatile organic compounds (VOCs) นอกจากนี้สารเหล่านี้ยังก่อพิษต่อร่างกายโดยเฉพาะระบบทางเดินหายใจ และระบบหัวใจและหลอดเลือด (Dagher *et al.*, 2006) การเติบโตทางอุตสาหกรรมและความเจริญทางเทคโนโลยีที่เพิ่มขึ้นส่งผลให้ปริมาณ PM2.5 มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะชุมชนเมืองที่มีโรงงานอุตสาหกรรมและการจราจรแออัด คุณสมบัติทางเคมีและกายภาพของ PM2.5 จะแตกต่างกันตามสภาพแวดล้อม โดยสารที่มักพบใน PM2.5 ในเขตชุมชนเมือง ได้แก่ inorganic ion, total carbon สารกลุ่ม PAHs และสารกลุ่ม quinones (Jia *et al.*, 2017)

PAHs ใน PM2.5 เป็นสับสเตรตที่สำคัญของ CYP1 (CYP1A1, CYP1A2 และ CYP1B1) เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะเหนี่ยวนำกระบวนการเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYPs และ metabolizing enzyme อื่น ๆ ได้เป็น active carcinogens เช่น diol-epoxides และ ไอออนประจุบวกว่องไว (radical cations) เป็นต้น (Moorthy *et al.*, 2015) อย่างไรก็ดีการตอบสนองต่อสารต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการแสดงออกของยีนจะมีความแตกต่างกันแต่ละบุคคลตามความแปรผันทางพันธุกรรม (genetic polymorphisms) และสิ่งแวดล้อม

องค์ประกอบและความเป็นพิษของ PM2.5

PM พบได้ทั้งเขตชุมชนเมืองและชนบท โดยแบ่งตามลักษณะการเกิดเป็นอนุภาคปฐมภูมิ คือสสารฝุ่นที่ถูกปลดปล่อยสู่อากาศโดยตรงทั้งจากฝีมือมนุษย์ เช่น การเผาไหม้ในโรงงานอุตสาหกรรม เครื่องยนต์ ครัวเรือน รวมถึงการเผาเพื่อการเกษตร และจากธรรมชาติ เช่น เกลือทะเล การพังทลายของดิน การประทุของภูเขาไฟ ไฟป่า รวมถึงชีวอนุภาค ส่วนอนุภาคทุติยภูมิ คือสสารฝุ่นที่เกิดจากการรวมตัวของอนุภาคในอากาศโดยปฏิกิริยาเคมี ส่วนใหญ่มักพบในรูปของ nitrogen oxides ที่เป็นผลจากการจราจรและกระบวนการทางอุตสาหกรรม และ sulfur dioxide จากการเผาไหม้พลังงานเชื้อเพลิง (Adams *et al.*, 2015) คุณสมบัติทางเคมีและกายภาพของ PM2.5 จะขึ้นอยู่กับแหล่งที่มา ความ

หนาแน่นของมลพิษ และปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุลของสารอินทรีย์และสารอนินทรีย์ที่เป็นองค์ประกอบ ซึ่งจัดเป็นข้อมูลจำเป็นสำหรับการประเมินความเป็นพิษและอันตรายของ PM ต่อร่างกาย (Billet *et al.*, 2007)

PM2.5 หมายถึง สสารฝุ่นในอากาศที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางอากาศพลศาสตร์ (aerodynamic particle diameter) ของอนุภาคต่ำกว่า 2.5 ไมครอน ส่วนใหญ่ PM2.5 จะพบอนุภาคปฐมภูมิจากการเผาไหม้ร่วมกับอนุภาคทุติยภูมิ (Adams *et al.*, 2015) ด้วยขนาดที่เล็กมากจึงสามารถฟุ้งกระจายในอากาศได้เป็นเวลานาน และเมื่อร่างกายได้รับผ่านระบบทางเดินหายใจ PM2.5 จะสามารถลงไปได้ลึกถึงทางเดินหายใจส่วนล่างและถุงลมปอด ทั้งยังสามารถผ่านเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดและกระจายไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้ (Reed *et al.*, 2015) และเกิดการสะสมจนเป็นอันตรายต่อร่างกาย

PM2.5 ประกอบด้วยสารประกอบอินทรีย์และอนินทรีย์เชิงซ้อนจากกระบวนการเผาไหม้ ได้แก่ โลหะหนัก เช่น Fe, Cu, Al, Ca, Cr, Zn, Pb และ Ni, organic ions เช่น Cl^-, F^-,NO_3^-, SO_4^{2-} และ NH_4^+, VOCs เช่น ethanol, methanol, propane, pentane, acetylene, ethane และ formaldehyde, PAHs เช่น 7, 12-dimethylbenzo anthracene (DMBA), benzo(*a*)pyrene (BaP), fluoranthene, 9-fluorenone (9-FO) และ 9,10-anthraquinone (9,10-ANQ) (Li *et al.*, 2017; Feng *et al.*, 2018) นอกจากนี้ยังพบสารชีวภาพ เช่น สารก่อภูมิแพ้ และสารจากจุลชีพ เช่น endotoxin ได้ด้วย

องค์ประกอบของ PM2.5 (ตารางที่ 1) มีความแตกต่างกันทั้งชนิดและปริมาณของสารประกอบในแต่ละพื้นที่ โดยชุมชนเมืองมีความหนาแน่นของ PM2.5 สูงกว่าพื้นที่ชนบท จากการจัดประเภทคุณภาพอากาศตามความเข้มข้นของ PM2.5 เมื่ออยู่ในพื้นที่ที่มีระดับ PM2.5 ตั้งแต่ 15.5 ไมโครกรัมต่อลูกบาสก์เมตรขึ้นไป เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จะเริ่มเป็นอันตรายต่อสุขภาพ (US EPA, 2012) โดยความรุนแรงขึ้นอยู่กับสุขภาพของแต่ละบุคคลด้วย

ตารางที่ 1 ปริมาณและองค์ประกอบของ PM2.5 ในอากาศจำแนกตามพื้นที่

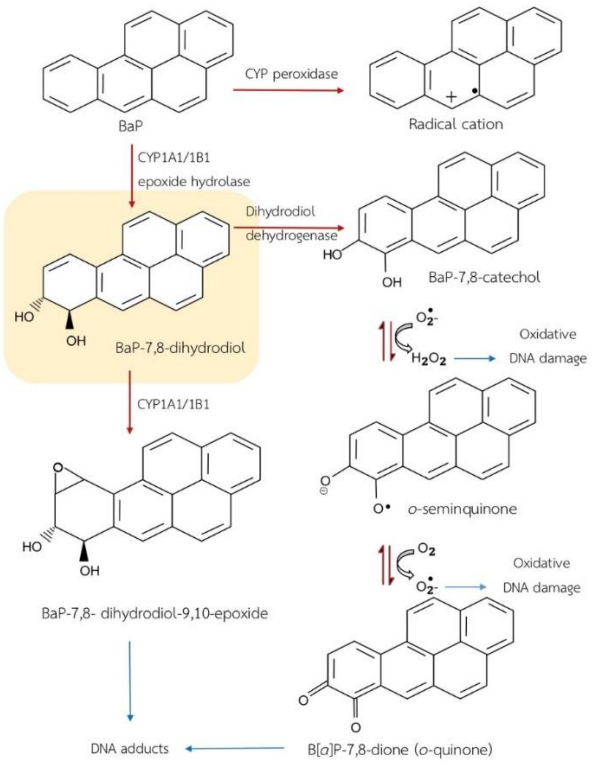
พื้นที่สำรวจ	ช่วงเวลาสำรวจ (ค.ศ.)	PM2.5 μg/m³	PAHs ng/m³	OC μg/m³	EC μg/m³	Cl^- μg/m³	NO_2 μg/m³	NO_3^- μg/m³	SO_2 μg/m³	SO_4^{2-} μg/m³	NH_4^+ μg/m³	Trace element
ชุมชนเมือง												
ไซลีเซีย ประเทศโปแลนด์	04-05, 2010	32.5	57.3	N/A	N/A	N/A	35.1	N/A	12.9	N/A	N/A	N/A
ไอโอวา สหรัฐอเมริกา	04, 2009 -12, 2012	9.5–11.6	N/A	0.3–5.2	0.03–1.5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Fe, Pb, Zn
ฮวนคาโย พีรู ประเทศอินเดีย (เขตจราจร)	03-11, 2017	19.1	N/A	N/A	N/A	0.012	N/A	0.059	N/A	0.007	0.303	Ba, Cu, Zn
ชิลคา พีรู ประเทศอินเดีย (เขตอุตสาหกรรม/จราจร)	03-11, 2017	25.8	N/A	N/A	N/A	0.018	N/A	0.055	N/A	0.007	0.191	Pb, Ni, V
เขตดินแดง กรุงเทพ ประเทศไทย	02, 2002 –01, 2003	69.0	N/A	N/A	N/A	0.80	N/A	0.88	N/A	1.84	0.49	Cr, Cu, Fe,
สหรัฐอเมริกา	2007	13.9	N/A	3.7	0.8	N/A	N/A	1.8	N/A	3.2	1.6	N/A
กวางโจ ประเทศจีน	10-11, 2004	153.9	N/A	46	9.5	1.2	N/A	8.8	N/A	38.6	13.6	N/A
ซินเจียง ประเทศจีน	05-06, 2015	96	N/A	12.15	2.65	5.49	N/A	16.89	N/A	21.42	9.31	V, Mn, Pb
ไซตามะ ประเทศญี่ปุ่น	07-08, 2005	27.0	2.33	8.5	3.3	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
ชนบท												
ไซลีเซีย ประเทศโปแลนด์	04-05, 2010	30.6	51.2	N/A	N/A	N/A	10.5	N/A	10	N/A	N/A	N/A
ไอโอวา สหรัฐอเมริกา	04, 2009 -12, 2012	8.4–10.4	N/A	0.1–4.6	0.01–1.0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Si, Ca, Al
พีรู ประเทศอินเดีย	03-11, 2017	8.8	N/A	N/A	N/A	0.005	N/A	0.034	N/A	0.006	0.24	Al, As, Ca
เขตบางนา กรุงเทพ ประเทศไทย	02, 2002 –01, 2003	37.9	N/A	N/A	N/A	0.96	N/A	0.85	N/A	1.96	0.85	Fe, Mg, Al
สหรัฐอเมริกา	2007	13.5	N/A	3.8	0.6	N/A	N/A	1.5	N/A	3.2	1.4	N/A N/A

หมายเหตุ: PM2.5, สสารฝุ่นขนาดเล็กกว่า 2.5 ไมครอน; PAHs, polycyclic aromatic hydrocarbons; OC, organic carbon; EC, elemental carbon. N/A, ไม่มีรายงาน. Fe, iron; Pb, lead; Zn, zinc; Ba, barium; Cu, copper; Ni, nickel; V, vanadium; Si, silicon; Ca, calcium; Al, aluminum; As, arsenic; Mg, magnesium; Mn, manganese.

ผลกระทบของ PM2.5 ต่อไซโตโครม พี 450 1

ไซโตโครม พี 450 (cytochrome P450 หรือ CYP) เป็นกลุ่มของเอนไซม์โมโนออกซิจีเนส (monooxygenase) ทำหน้าที่ในการสังเคราะห์สาร เช่น steroid, prostaglandins, bile acids และการเมแทบอลิซึมสารทั้งในและนอกร่างกาย CYPs พบมากที่ endoplasmic reticulum และ mitochondria ของเซลล์ โดย CYPs ที่พบใน mitochondria ทำหน้าที่ในการสังเคราะห์และเมแทบอลิซึมสารภายในร่างกาย (endogenous substances) ส่วน CYPs ที่พบใน endoplasmic reticulum จะเกี่ยวข้องกับการแทบอลิซึมสารจากภายนอกร่างกาย (exogenous substances) รวมถึงยาและมลพิษจากสิ่งแวดล้อม CYP พบมากที่ตับและสามารถพบได้ทั่วร่ายกายรวมถึงปอด ซึ่งเป็นอวัยวะหลักที่ได้รับผลกระทบจากการสัมผัส PM2.5 เนื่องจาก CYPs เป็นกลุ่มของเอนไซม์จำนวนมากจึงสามารถเกิดการซ้อนทับกันของสับสเตรตได้ (Reed *et al.*, 2018) สารกลุ่ม VOCs และ/หรือ PAHs ใน PM2.5 สามารถเหนี่ยวนำการแสดงออกของ mRNA ของยีน CYP1A1, CYP1B1, CYP2E1 และ CYP2F1 (Billet *et al.*, 2007; Li *et al.*, 2017)

CYP1 ประกอบด้วย 3 ไอโซฟอร์ม ได้แก่ CYP1A1, CYP1A2 และ CYP1B1 สับสเตรตของ CYP1 มีลักษณะเป็น lipophilic planar molecules ประกอบด้วยวงแหวนอะโรมาติกหลายวง (Lewis and Loannides, 1998) CYP1 ถูกเหนี่ยวนำให้มีการแสดงออกที่เพิ่มมากขึ้นได้ด้วย PAHs และ 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) ซึ่งเป็นองค์ประกอบใน PM2.5 และเป็นสารก่อมะเร็ง (carcinogens) และสารก่อการกลายพันธุ์ (mutagen) ยีน CYP1 ถูกควบคุมการถอดรหัสผ่านวิถีของเอริลไฮโดรคาร์บอนรีเซฟเตอร์ (aryl hydrocarbon receptor, AhR) สารกลุ่ม PAHs และ TCDD ถูกเมแทบอไลซ์ผ่าน 3 วิถีหลัก (รูปที่1) ได้แก่ วิถี CYP1A1/1B1 และ epoxide hydrolase (CYP/EH pathway) วิถี CYP peroxidase และวิถี aldo-keto reductases (AKR pathway) (Feng *et al.,* 2018; Moorthy *et al.*, 2015) โดยวิถี CYP/EH จะเปลี่ยน BaP เป็น BaP-7,8-dihydrodiol และ BaP-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide วิถี CYP peroxidase จะเร่งปฏิกิริยาออกซิเดชันของอิเล็กตรอนที่ตำแหน่ง C-6 เกิดเป็นไอออนประจุบวกว่องไวที่ไม่คงตัวและสามารถเข้าจับ DNA ทำให้เกิดการกลายพันธุ์ได้ สำหรับวิถี AKR เอนไซม์ dihydrodiol dehydrogenase จะเปลี่ยน BaP-7,8-dihydrodiol เป็น BaP-7,8-catechol ผ่านกระบวนการ dehydrogenation ซึ่ง BaP-7,8-catechol นี้สามารถเกิดปฏิกิริยา oxidation ได้เป็นสารมัธยันต์ *o*-semiquinone และสุดท้ายเป็น BaP-7,8-dione (*o*-quinone) โดยสองอิเล็กตรอนจากกระบวนการนี้ก่อให้เกิดอนุมูลออกซิเจนว่องไว (reactive oxygen species; ROS) ได้แก่ superoxide anion radicals และ hydrogen peroxide ที่ส่งผลทำลาย DNA โดยการจับกับกรดอะมิโนในสายเปปไทด์ (Ewa and Danuta, 2017; Penning, 2014)



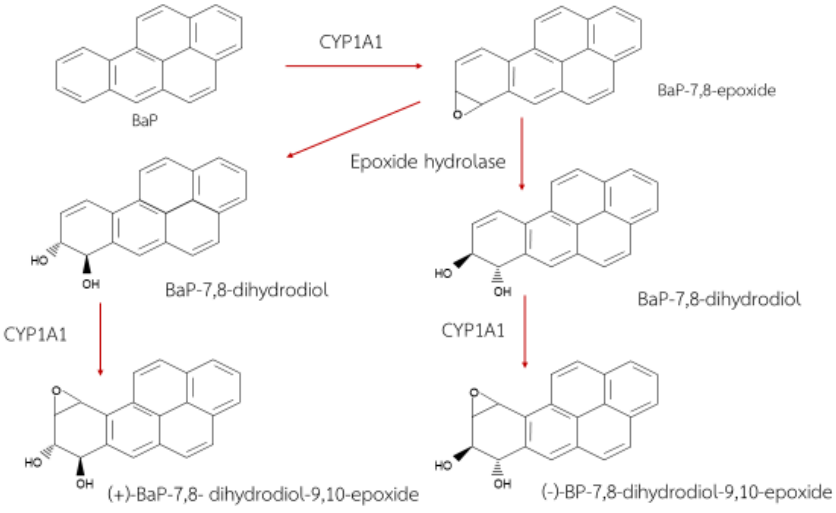
รูปที่ 1 วิถีเมแทบอลิซึมของ PAHs (ดัดแปลงจาก Penning, 2014)

เอนไซม์ CYP1 มักพบในอวัยวะที่มีโอกาสสูงในการสัมผัสกับมลพิษในสิ่งแวดล้อม อาทิ การพบ CYP1B1 ใน steroidogenic tissues และ vascular compartments ของปอด หัวใจ ต่อมลูกหมาก และสมอง ส่วน CYP1A1 ในปอดพบที่ alveolar type II cells และ endothelium ในขณะที่ CYP1B1 พบที่ endothelium ของทางเดินหายใจ (Winkle, *et al*., 2015) โดยมีบทบาทเป็นเอนไซม์สำหรับเปลี่ยนสารก่อมะเร็ง เช่น BaP, dibenzo(*a*)pyrene, benz(*a*)anthracene และ DMBA ให้เป็นสารออกฤทธิ์ก่อมะเร็ง (active carcinogens) ประเภท epoxide โดยปกติระดับการแสดงออกของยีน CYP1A1 และ CYP1B1 ในตับจะค่อนข้างต่ำ ดังนั้นการแสดงออกที่มากกว่าปกติของยีนทั้งสองนี้จึงเป็นตัวชี้วัดทางชีวภาพของมะเร็งหลายชนิด อาทิ มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด และมะเร็งต่อมลูกหมาก (Zacharova *et al*., 2003) การควบคุมการถอดรหัสของยีน CYP1A1 และ CYP1B1 เกี่ยวข้องกับ arylhydrocarbon receptor (AhR) โดย AhR เป็น transcription factor ที่อยู่ภายใน cytosol (inactive AhR) เมื่อจับกับลิแกนด์ เช่น BaP และ TCDD (Bansal et al., 2014) จะเคลื่อนเข้าสู่นิวเคลียส ผ่าน β-importin และเข้าจับกับ AhR nuclear translocator (ARNT) เกิดเป็น AhR/ARNT heterodimer (active AhR) ที่สามารถเข้าจับกับบริเวณ xenobiotic responsive elements บนยีน CYP1A1 และ CYP1B1 ส่งผลเหนี่ยวนำการแสดงออกของ mRNA และสมรรถนะของเอนไซม์ CYP1A1 และ CYP1B1 (Bansal *et al*., 2014; Palacios *et al*.,

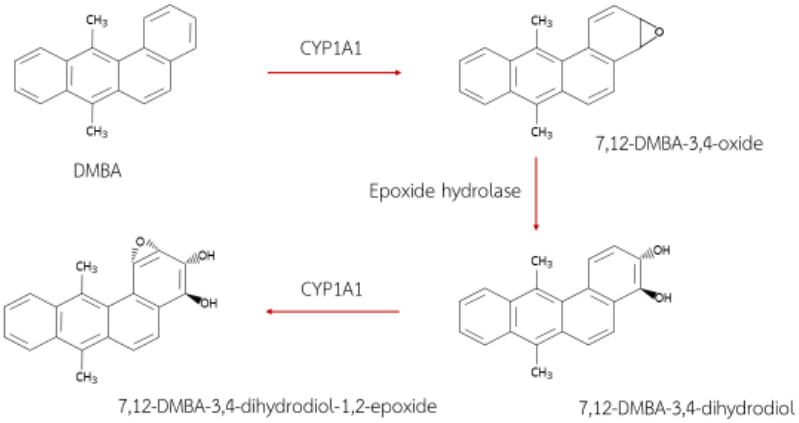
2016) การตอบสนองผ่าน AhR เป็นได้ทั้งการกระตุ้นหรือการยับยั้งการแสดงออกของ CYP1 โดยสารที่จับกับ AhR แล้วส่งผลกระตุ้นการแสดงออกของ CYP1 เช่น BaP และ β-naphthoflavone (BNF) ส่วนสารที่ส่งผลยับยั้ง เช่น benzo(*a*)fluorenone, benz(*a*)anthracene-7,12-quinone และ α-naphthoflavone (ANF) (Wincent *et al*., 2016)

BaP และ DMBA เป็นสารกลุ่ม PAHs ที่มีการศึกษาอย่างแพร่หลายเกี่ยวกับฤทธิ์ก่อมะเร็งของสารมัธยันต์ที่สามารถจับกับ DNA ที่เกิดจากกระบวนการเมแทบอลิซึมผ่านวิถี CYP1A1/EH (Androutsopoulos *et al*., 2009) แหล่งกำเนิดหลักของ PAHs มาจากการเผาไหม้ของพลังงานเชื้อเพลิง จึงพบได้ในอากาศจากการปลดปล่อยควันของครัวเรือน บุหรี่ อุตสาหกรรม ยานยนต์ เมื่อ BaP เข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนเป็น BaP-7,8-epoxide โดยเอนไซม์ CYP1A1 ผ่านปฏิกิริยาออกซิเดชั่น แล้วถูกเปลี่ยนต่อเป็น BaP-7,8-dihydrodiol โดย EH ผ่านปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส และสุดท้ายเกิดปฏิกิริยาไฮดรอกซิเลชั่น โดยมี CYP1A1 เป็นเอนไซม์เร่งปฏิกิริยาเปลี่ยนไปเป็น 2 อีแนนทิโอเมอร์ คือ (+)-BaP-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide และ (-)-BP-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide (BPDE) (รูปที่ 2) ซึ่ง BPDE เป็นสารเมแทบอไลท์ที่มีความว่องไวมากในการเข้าจับกับ DNA (Moorthy *et al*., 2015) ส่วน DMBA ถูกออกซิไดซ์เป็น 7,12-DMBA-3,4-oxide โดยเอนไซม์ CYP1A1 จากนั้นจะถูกไฮโดรไลซ์เป็น 7,12-DMBA-3,4-dihydrodiol โดย EH และสุดท้ายถูกออกซิไดซ์โดยเอนไซม์ CYP1A1 อีกครั้งได้เป็น 7,12-DMBA-3,4-dihydrodiol-1,2-epoxide (รูปที่ 3) ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ก่อมะเร็ง (Androutsopoulos et al., 2009)

Dihydrodiol epoxides จากกระบวนการเมแทบอลิซึมเพิ่มฤทธ์ของ PAHs สามารถจับกับเบส purine ใน DNA ด้วยพันธะโควาเลนซ์เพื่ออยู่ในรูปเสถียร โดย PAHs มักจะเข้าจับกับ DNA ที่เบส guanine ซึ่งเป็นนิวคลิโอไฟล์ (nucleophilic sites) มากกว่าการจับกับเบส adenine และ cytosine ตัวอย่างเช่น เมแทบอไลท์ของ BaP จะชอบเข้าทำปฏิกิริยากับ N2 ของ guanine ใน DNA การจับในลักษณะนี้ทำให้เกิดการกลายพันธุ์จากโปรตีนที่ผิดปกติจากสายดีเอ็นเอที่เสียหายและนำไปสู่การก่อมะเร็ง และยังพบว่า BaP สามารถก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ของ p53 ซึ่งเป็นยีนที่มีบทบาทในการยับยั้งการก่อมะเร็ง (tumor suppressor genes) เป็นสาเหตุที่พบได้มากของโรคมะเร็ง (Rao and Kumar, 2015) ความแตกต่างในการตอบสนองต่อ PAHs เป็นผลมาจากความแปรผันทางพันธุกรรมของยีนต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มฤทธิ์ของสาร การลดความเป็นพิษ และกระบวนการซ่อมแซมของร่างกาย (Ewa and Danuta, 2017)



รูปที่ 2 กระบวนการเมแทบอลิซึมของ BaP ผ่านวิถีเอนไซม์ CYP1A1 และ epoxide hydrolase (ดัดแปลงจาก Androutsopoulos et al., 2009)



รูปที่ 3 กระบวนการเมแทบอลิซึมของ DMBA ผ่านวิถีเอนไซม์ CYP1A1 และ epoxide hydrolase (ดัดแปลงจาก Androutsopoulos et al., 2009)

CYP1A2 เป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทในกระบวนการเมแทบอลิซึมเพิ่มฤทธิ์ของ heterocyclic amines, aromatic amines และ azobenzenes แต่สมรรถนะของ CYP1A2 ต่อ PAHs จะค่อนข้างน้อย CYP1A2 พบที่ตับเป็นสัดส่วนประมาณ 12% ของเอนไซม์ CYPs ในตับ หนึ่งในสับสเตรตที่ถูกเพิ่มฤทธิ์ด้วย CYP1A2 คือ o-aminoazotoluene (OAT) ทั้ง CYP1A1 และ CYP1A2 สามารถถูกเหนี่ยวนำได้ด้วย OAT เช่นเดียวกับ PAHs ที่ผ่านกลไกที่ขึ้นกับ AhR ทั้งนี้ CYP1A2 สามารถถูกกระตุ้นได้ทั้งแบบผ่านและไม่ผ่านวิถี AhR (Zacharova *et al.*, 2003; Zanger and Schwab, 2013) โดยมักพบการทำงาน

ร่วมกับ CYP1A1 ในกระบวนการเมแทบอลิซึม เนื่องจากเอนไซม์ CYP1 ที่มี active site เป็นลักษณะเฉพาะแบบ F-helix ทำให้สามารถจับกับสับสเตรตที่มีลักษณะ enclosed และ planar จึงเกิดการซ้อนทับของสับสเตรตระหว่างเอนไซม์ทั้งสองนี้ได้ (Kapelyukh *et al*., 2019)

บทสรุปและข้อเสนอแนะ

PM2.5 เป็นปัญหามลพิษทางอากาศที่ทวีความรุนแรงที่พบในชีวิตประจำวันทั้งเขตชุมชนเมืองและพื้นที่ชนบท โดยชุมชนเมืองมีแนวโน้มที่จะพบความหนาแน่นของ PM2.5 และส่วนประกอบที่เป็นสารอันตรายมากกว่าพื้นที่ชนบท PM2.5 เกิดขึ้นโดยทั้งฝีมือมนุษย์ เช่น อุตสาหกรรม ยานยนต์ ครัวเรือน และจากธรรมชาติ มีคุณสมบัติทางกายภาพและเคมีแตกต่างกันตามสภาพแวดล้อมและแหล่งกำเนิด PM2.5 ประกอบด้วยสารประกอบอินทรีย์และอนินทรีย์เชิงซ้อนจากกระบวนการเผาไหม้ รวมถึงสารก่อภูมิแพ้และสารจากจุลชีพ เนื่องจาก PM2.5 สามารถลงลึกถึงทางเดินหายใจส่วนล่างจึงก่อให้เกิดพิษต่อร่างกายโดยเฉพาะระบบทางเดินหายใจ ซึ่งเป็นช่องทางในการสัมผัสโดยตรง

สารใน PM2.5 ส่งผลกระทบต่อร่ายกายจากกระบวนการตอบสนองต่อสารแปลกปลอมภายนอกที่เรียกว่ากระบวนการเมแทบอลึซึม โดย CYPs เป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทหลักในเมแทบอลิซึมของ phase I ก่อให้เกิดสารมัธยันต์และเมแทบอไลท์ทั้งที่ฤทธิ์ลดลงหรือมีฤทธิ์เพิ่มขึ้นจนนำไปสู่การเกิดพิษต่อร่างกาย จากความสามารถนี้ CYPs จึงเป็นกุญแจสำคัญของสารก่อมะเร็งที่อาศัยการเมแทบอลิซึมเพิ่มฤทธิ์ไปอยู่ในรูป electrophile เช่น epoxide, diol และ acyl halide หรือการเหนี่ยวนำการสร้าง ROS ที่สามารถจับกับ DNA และโปรตีนในร่างกายและก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ องค์ประกอบของ PM2.5 จำนวนมากมีคุณสมบัติเป็นสารก่อมะเร็งที่สามารถเหนี่ยวนำการแสดงออกและสมรรถนะของ CYPs โดยเฉพาะอย่างยิ่ง CYP1 ตัวอย่างเช่น การเมแทบอลิซึมเพิ่มฤทธิ์ของสารก่อมะเร็งกลุ่ม PAHs ผ่านวิถี CYP1A1/EH ได้สารเมแทบอไลท์ที่มีความว่องไว

บทบาทของ CYP1 ในกระบวนการเมแทบอลิซึมสารก่อมะเร็งใน PM2.5 มีความซับซ้อน เนื่องจากการควบคุมการแสดงออกของ CYP1 เกี่ยวข้องกับ CYP อื่น และวีถีการควบคุมอื่น ๆ อาทิ estrogen receptor, glucocorticoid receptor และ nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2) รวมถึงการซ้อนทับของสับสเตรตระหว่าง CYPs ที่สามารถส่งผลกระตุ้นสารก่อกลายพันธุ์ สารก่อมะเร็ง และสารพิษต่อร่างกาย

เอกสารอ้างอิง

Adams K, Greenbaum DS, Shaikh R, van Erp AM, Russell AG. Particulate matter components, sources, and health: systematic approaches to testing effects. *J Air Waste Manage Assoc* 2015; 65(5): 544-558.

Androutsopoulos VP, Tsatsakis AM, Spandidos DA. Cytochrome P450 CYP1A1: wider roles in cancer progression and prevention. *BMC Cancer* 2009; 9(187): 1-17.

Bansal S, Leu AN, Gonzalez FJ, Guengerich FP, Chowdhury AR, Anandatheerthavarada HK, et al. Mitochondrial targeting of cytochrome P450 (CYP) 1B1 and its role in polycyclic aromatic hydrocarbon-induced mitochondrial dysfunction. *J Biol Chem* 2014; 289(14): 9936-9951.

Billet S, Garc G, Dagher Z, Verdin A, Ledoux F, Cazier F, et al. Ambient particulate matter (PM2.5): physicochemical characterizationand metabolic activation of the organic fraction in human lungepithelial cells (A549). *Environ Res* 2007; 105(2): 212-223.

Dagher Z, Garçon G, Billet S, Gosset P, Ledoux F, Courcot D, et al. Activation of different pathways of apoptosis by air pollution particulate matter (PM2.5) in human epithelial lung cells (L132) in culture. *Toxicology* 2006; 225(1): 12-24.

Ewa B, Danuta MS. Polycyclic aromatic hydrocarbons and PAH-related DNA adducts. *J Appl Genet* 2017; 58(3): 321-330.

Feng B, Li L, Xu H, Wang T, Wu R, Chen JJ, et al. PM2.5-bound polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in Beijing: seasonal variations, sources, and risk assessment. *J Environ Sci* 2018; 77: 11-19.

Jia Y, Wang Q, Liu T. Toxicity research of PM2.5 compositions in vitro. *Int J Environ Res* 2017; 14(3): 232-248.

Kapelyukh Y, Henderson CJ, Scheer N, Rode A, Wolf CR. Defining the contribution of CYP1A1 and CYP1A2 to drug metabolism using humanized CYP1A1/1A2 and Cyp1a1/Cyp1a2 knockout mice. *Drug Meta Dispos* 2019; 47: 907-918.

Lewis D, Loannides C, Parke DV. Cytochromes P450 and species differences in xenobiotic metabolism and activation of carcinogen. *Environ Health Perspect* 1998; 106(10): 633-641.

Li R, Zhao L, Zhang L, Chen M, Shi J, Dong C, et al. Effects of ambient PM2.5 and 9-nitroanthracene on DNA damage and repair, oxidative stress and metabolic enzymes in the lungs of rats. *Toxicol Res (Camb)* 2017; 6(5): 654-663.

Moorthy B, Chu C, Carlin DJ. Polycyclic aromatic hydrocarbons: from metabolismto lung cancer. *Toxicol Sci* 2015; 145(1): 5-15.

Palacios RS, Ayala DO, Cabañas N, Pérez A, Magaña AH, Reyes S, et al. Regulation of human cytochrome P4501A1 (hCYP1A1):a plausible target for chemoprevention. *Biomed Res Int* 2016; 1-17. doi: 10.1155/2016/5341081

Penning TM. (2014). Human aldo-keto reductases and the metabolic cctivation of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Chem Res Toxicol* 2014; 27(11): 1901-1917.

Rao PSS, Kumar S. Polycyclic aromatic hydrocarbons and cytochrome P450 in HIV pathogenesis. *Front Microbiol* 2015; 6(550): 1-7.

Reed JR, Cruzb AL, Lomnickib SM, Backesa WL. Inhibition of cytochrome P450 2B4 by environmentally persistent free radical-containing particulate matter. *Biochem Pharmacol* 2015; 95(2): 126-132.

US EPA. Air quality communication workshop [Online]. 2012 [cited 2020 May 7]. Available from: https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-05/documents/zell-aqi.pdf

Wincent E, Le Bihanic F, Dreij K. Induction and inhibition of human cytochrome P4501 by oxygenated polycyclic aromatic hydrocarbons. *Toxicol Res* 2016; 5(3): 788-799.

Winkle LS, Bein K, Anderson D, Pinkerton KE, Tablin F, Wilson D. et al. Biological dose response to PM2.5: effect of particle extraction method on platelet and lung responses. *Toxicol Sci* 2015; 143(2): 349-359.

Zacharova LY, Gulyaeva LF, Lyakhovich V, Mikhailova ON, Timofeeva OA, Filipenko ML, et al. Cytochrome P4501A1 and 1A2 gene expression in the liver of 3-methylcholanthrene- and o-aminoazotoluene-treated mice: a comparison between PAH-responsive and PAH-nonresponsive strains. *Toxicol Sci* 2003; 73: 108-113.

Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther* 2013; 138(1): 103-141.