مقاله علمی–ترویجی

مروری بر اهمیت آنزیم سیتوکروم اکسیداز P450

مینا رهبر*[۱]، منصور شریفیان[۲]، شهره مسائلی[۲]، رقیه صفری[۳]

*m.rahbar27@gmail.com

۱- گروه شیلات، دانشکده منابع طبیعی، دانشگاه گیلان، صومعه سرا، ایران
۲- موسسه تحقیقات علوم شیلاتی کشور، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، تهران، ایران
۳- گروه شیلات، دانشکده شیلات و محیط زیست، دانشگاه علوم کشاورزی منابع طبیعی گرگان، گرگان، ایران

تاریخ دریافت: آبان ۱۳۹۹ تاریخ پذیرش: بهمن ۱۳۹۹

چکیده

آلاینده‌ها تاثیرات زیادی بر فیزیولوژی آبزیان دارند. یکی از این تغییرات بیان آنزیم‌های سیتوکروم P450 (CYPs) می‌باشد که در موجودات مختلف از جمله آبزیان یافت می‌شود. CYPها بسیار متنوع هستند و سوبستراهای زیادی را متابولیزه می‌کنند، اما ساختار آنها بسیار حفاظت شده است. آنزیم CYP1 جزو اولین آنزیم‌هایی است که در فاز اول پاسخ به آلاینده‌ها در سم‌زدایی ترکیبات خارج سلولی از قبیل سموم، فلزات سنگین، مواد شیمیایی سرطان‌زا، داروها و آلاینده‌های نفتی تولید می‌شود. این آنزیم در شرایط بدون تنش نیز بیان می‌شود ولی میزان بیان آن در معرض آلاینده‌ها و عوامل استرس‌زا تغییر می‌کند که متأثر از گونه آبزی، سن، جنسیت، نوع آلاینده، غلظت و مدت مواجهه با آلاینده می‌باشد و از این تغییرات می‌توان به عنوان نشانگر زیستی آلودگی در آبزی‌پروری استفاده کرد. افزایش سطح آن می‌تواند موجب افزایش مقاومت، رشد و بقاء آبزیان در برابر آلاینده‌های محیطی شود. این مطالعه به بررسی نقش، اهمیت و عملکرد سیتوکروم اکسیداز P450 در ماهی و از جمله ماهیان زینتی می‌پردازد.

کلمات کلیدی: CYP1A، استرس محیطی، آلودگی، آبزیان

[Downloaded from ornamentalaquatics.ir on 2025-07-27]

[DOR: 20.1001.1.24234575.1400.8.1.4.8]

مقدمه

امروزه با گسترش مراکز شهری و صنعتی در سواحل دریا، حفاری‌ها و تاسیسات استخراج نفت و گاز از حاشیه و بستر دریاها، تولیدات نفتی، تردد کشتی‌ها، استفاده گسترده از آفت‌کش‌ها، داروهای انسانی و دامپزشکی سبب ایجاد مشکلات جدی برای محیط‌زیست شده است که از جمله پیامدهای استفاده از این آلاینده‌ها، راه یافتن آنها از طریق روان آبهای سطحی به آب شیرین و اکوسیستم‌های سواحل دریاها می‌باشد (Fent, 2003; Domingues *et al*., 2016; Jafarabadi *et al*., 2017).

مطالعات متعدد نشان داده است که آنزیم سیتوکروم P450 جزو آنزیم‌هایی اکسایشی است که در فاز اول متابولیسم آلاینده‌ها تولید می‌گردد (Huang *et al*., 2014). این آنزیم متعلق به گروه بزرگ و متنوعی از هموپروتئین‌ها می‌باشد که در تمام موجودات (از باکتری‌ها تا پستانداران) وجود دارد و دارای فعالیت منواکسیژنازی بر طیف وسیعی از ترکیبات خارج و داخل سلولی در جانوران و گیاهان هستند. آنزیم‌های سیتوکروم P450 دارای عملکردهای گوناگونی هستند و تنوع عملکرد این آنزیم‌ها ناشی از تنوع شکل آنها است و عمدتاً در سم‌زدایی ترکیبات خارج سلولی از قبیل آلاینده‌های محیطی، داروها، مواد شیمیایی سرطان‌زا و نیز در متابولیسم مواد داخل سلولی از قبیل چربی‌ها، استروئیدها، پروستوگلاندین‌ها و ویتامین‌ها نقش دارند (Arellano-Aguilar *et al*., 2009; Chu *et al*., 2019).

در سال‌های اخیر ایزوفرم‌های متعدد با عملکردهای متنوع آنزیم‌های سیتوکروم P450 در ماهیان شناسایی شده است (El-garj and Wajidi, 2012) که بر اساس توالی اسیدهای آمینه نام‌گذاری شده‌اند (Nelson, 2011). ایزوفرم CYP1A نسبت به سایر ایزوفرم‌های CYP واکنش بیشتری نسبت به آلاینده‌ها دارد و به عنوان نشانگر زیستی آلاینده‌ها در ماهیان زینتی و سایر ماهیان می‌باشد (Fent, 2003). میزان آن به گونه مورد بررسی، جنسیت، فصل تولیدمثل، سن، نوع و غلظت و مدت مواجهه با آلاینده و حتی بافت مورد بررسی بستگی دارد (Huang *et al*., 2014). بنابراین، مطالعه CYP1A در ماهی می‌تواند به تأثیر مواد شیمیایی در محیط و افزایش درک ما از زیست‌شناسی دریایی کمک نماید.

نام‌گذاری و طبقه‌بندی سیتوکروم‌های P450

سیتوکروم‌های P450 به پروتئین‌هایی که دارای گروه هِم هستند، متعلق می‌باشند. این پروتئین‌ها می‌توانند با مونوکسید کربن تشکیل کمپلکس دهند و در طول موج ۴۵۰ نانومتر طیف جذبی ایجاد کنند. این ویژگی جذبی زمانی که آنزیم طبیعی و دارای فعالیت کاتالیتیک باشد، مشاهده می‌شود. شکل غیرفعال سیتوکروم P450 در طول موج ۴۲۰ نانومتر دارای طیف جذبی می‌باشد که به صورت P420 بیان می‌شود. حرف P با توجه به رنگدانه‌های قرمز موجود در شبکه آندوپلاسمی که جایگاه حضور این پروتئین در سلول می‌باشد، انتخاب شده است (Oritz de Montellano, 1995). حداقل ۳۴ نوع از ایزوفرم P450 در ماهیان تلئوست شناسایی شده که از ۸ خانواده و ۱۹ زیر خانواده تشکیل شده است (Arellano-Aguilar *et al*., 2009).

در سیستم نام‌گذاری جهانی، بر اساس میزان شباهت در توالی اسیدهای آمینه، نام‌گذاری ویژه‌ای برای خانواده سیتوکروم P450 پیشنهاد شده است (Nelson, 1999). در این سیستم از حروف لاتین بزرگ CYP برای نمایش سیتوکروم P450 و برای نشان دادن خانواده‌ها، زیر خانواده‌ها و ژن‌ها به‌ترتیب از اعداد، حروف لاتین بزرگ و اعداد استفاده می‌شود. سیتوکروم P450 بر اساس انتقال الکترون‌های NADPH به آنزیم‌های کاتالیزور به ۴ دسته طبقه‌بندی می‌شوند (Wercke-Reichhart and Feyereisen, 2000): دسته اول: به ردوکتاز فلاوین-آدنین-دینوکلئوتید (FAD) و آهن-ردوکسین-گوگرد احتیاج دارد، دسته دوم: برای انتقال الکترون‌ها فقط به ردوکتاز P450 حاوی FAD و فلاوین مونونوکلئوتید (FMN) نیاز دارد، دسته سوم: نیازی به اهدا کننده الکترونی ندارد و دسته چهارم: الکترون‌ها را مستقیماً از NADPH می‌پذیرد.

عملکرد سیتوکروم P450

آنزیم سیتوکروم P450 می‌تواند هیدروکسیلاسیون مواد شیمیایی و دارویی متفاوت از نظر ساختمانی را با استفاده از یک مکانیسم مشابه کاتالیز نماید. واکنش مونواکسیژنازی این آنزیم به صورت فرمول ذیل می باشد:

$$SH + O_2 + NADPH + H^+ \longrightarrow SOH + HO + H_2O + NADP^+$$

[Downloaded from ornamentalaquatics.ir on 2025-07-27]

[DOR: 20.1001.1.24234575.1400.8.1.4.8]

SH: سوبسترای قابل اکسیداسیون، SOH: متابولیت هیدروکسیله.

طی این واکنش مذکور، انتقال یک اتم اکسیژن از مولکول اکسیژن به درون سوبسترا و کاهش اتم دیگر به شکل آب می‌باشد. آنزیم سیتوکروم P450 در واکنش مونواکسیژنازی، مکان اصلی پیوند سوبسترا و اکسیژن می‌باشد. انجام واکنش‌های کونژوگاسیون، فعالسازی اکسیژن و پیوند با سوبسترا در این آنزیم، عمدتاً به‌واسطه حضور آهن در ساختمان آن می‌باشد (Crowther, 2001). مونواکسیژنازهای وابسته به سیتوکروم P450 علاوه بر واکنش هیدروکیلاسیون، واکنش‌های دی‌آمینوسیون، اپوکسیداسیون و سولفواکسیداسیون را نیز کاتالیز می‌کنند (Woggon, 1997).

مکان‌های القاء سیتوکروم‌های P450 در ماهیان

شناسایی و توصیف مکان‌های القایی P450 با استفاده از سنجش‌های فعالیت کاتالیزوری، سنجش‌های تشخیص ایمنی یا کمی‌سازی mRNA انجام می‌شود (Sarasquete and Segner; 2000). این آنزیم‌ها در مغز، کبد، آبشش‌ها، کلیه‌ها، اندام‌های گوارشی، قلب، غدد جنسی، خون، طحال، پوست (باله ها)، عضله، مخاط دهانی، چشم و بافت جنینی ماهیان تلئوست وجود دارد (جدول ۱). خانواده‌های CYP1، CYP2، CYP3، CYP19 و CYP26 در دوره جنینی، اندام‌زایی سیستم های عصبی و تولید مثلی و نیز در تعیین و تمایز جنسی قابل تشخیص هستند (Rich and Boobis, 1997; Hallgren *et al*., 2006; Wang *et al*., 2006; Kazeto *et al*., 2001; Kudoh *et al*., 2002).

جدول ۱: مکان‌های القایی (CYP) P450 در آبزیان (Arellano-Aguilar *et al*., 2009)

Em	OM	Go	Ey	Mu	Sk	Sp	Bl	He	Gu	Ki	Gi	Li	Br	CYP
×	×	×			×	×		×	×	×	×	×		1A
							×		×	×	×	×		1B1
									×		×	×		1B2
×								×		×	×	×		1C1
										×	×	×		1C2
												×		2E1
							×		×	×		×	×	2K1
		×										×		2K6
×							×		×	×		×	×	2M1
								×	×			×	×	2N1
			×					×	×	×	×	×	×	2N2
									×			×		2P1
									×			×		2P2
									×			×		2P3
												×		2X
							×		×			×	×	3A27
		×							×	×	×	×	×	3A30
×												×		3A38
×												×		3A40
									×			×		3A45
		×							×	×	×	×	×	3A56
×								×	×		×	×	×	3A65
×		×	×		×			×	×			×		3C1
												×		4T1
		×								×				11A1
		×												17A1
		×												17A2
		×												17B
		×							×	×	×	×	×	17C
×		×		×								×	×	19A1
×			×	×								×	×	19A2
×					×									26A1
×			×		×								×	26B1
×			×										×	26D1

Br: مغز، Li: کبد، Gi: آبشش، Ki: کلیه، Gu: گوارش، He: قلب، Bl: خون، Sp: طحال، Sk: پوست، Mu: عضله، Ey: چشم، Go: گناد، OM: مخاط دهانی، Em: بافت جنینی

[Downloaded from ornamentalaquatics.ir on 2025-07-27]
[DOR: 20.1001.1.24234575.1400.8.1.4.8]

مطالعات CYP1A در ماهیان زینتی و سایر ماهیان

در ماهیان، خانواده CYP1 از چهار زیر خانواده CYP1A، CYP1B، CYP1C و CYP1D تشکیل شده است که در اکسیداسیون مواد محیطی و آلاینده ها نقش دارند. بنابراین، در دفع مواد و سم‌زدایی نقش اساسی دارند (Gelboin, 1980). در ماهیان زیر خانواده CYP1A نقش مهمی در متابولیسم و سم‌زدایی مواد خارج سلولی دارد و به عنوان یک نشانگر زیستی برای ارزیابی آلودگی محیط آبزی استفاده می‌شود (Brammell *et al*., 2010; Dong *et al*., 2013; Dar *et al*., 2020). بر اساس تحقیقات انجام شده این آنزیم تقریباً در تمام اندام‌های بدن با سطح متفاوتی از میزان بیان، فعالیت دارد ولی میزان بیان آن در ماهیان مناطق آلوده نسبت به مناطق غیرآلوده تغییر می‌کند که بیانگر قابلیت القاءپذیری این آنزیم می‌باشد (Imai *et al*., 1966; Softeland *et al*., 2010; Leggieri *et al*., 2019).

با توجه به مطالعات Jonsson و همکاران (۲۰۰۷) در ماهی زینتی گورخر ماهی (*Danio rerio*) در مواجهه با بی‌فنیل پلی‌کلر شده، CYP1A در اندام‌های مختلف کبد، روده، کلیه، قلب، آبشش، چشم، مغز، تخمدان، بیضه به‌ترتیب دارای بیشترین بیان بود. بیان CYP1A در مواجهه با هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای در کبد ماهی زینتی مولی (*Poecilia vivipara*) بیشتر از کلیه، روده و آبشش گزارش شده است (Dorrington *et al*.,2012). بنابر گزارش Jonsson و همکاران (۲۰۱۰) بیان CYP1A در مواجهه با آلاینده‌های محیطی در کبد قزل‌آلای رنگین‌کمان (*Oncorhynchus mykiss*) به میزان ۱۰ برابر بیشتر از آبشش می‌باشد. در قزل‌آلای رنگین‌کمان در مواجهه با حشره کش دلتامترین، CYP1A حتی در بافت‌های عضله و پوست نیز بیان شده است (Erdogan *et al*., 2011). میزان بیان CYP1A در اندام‌های مختلف نشان‌دهنده مکانیسم‌های متفاوت تنظیمی بیان ژن در هر اندام گونه‌های مختلف ماهیان است (قاسمی و همکاران، ۱۳۹۶).

در مطالعات صورت گرفته بر آبزیان، این آنزیم عمدتاً با هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای، بی‌فنیل پلی‌کلر شده، سموم کشاورزی و فلزات سنگین القاء می‌شود. مکانیسم این القاء در ماهیان زینتی مانند گورخر ماهی (*D. rerio*) (Jonsson *et al*., 2007; Bugiak and Weber, 2009; Lee *et al*., 2015)، ماهی مولی (*P. vivipara*) (Dorrington *et al*.,2012) و بسیاری از ماهیان تلئوست بررسی شده است (Cao *et al*., 2000; Brammell *et al*., 2010; Ceyhun *et al*., 2011; Kim *et al*., 2013). جدول ۲ تعدادی از مطالعات انجام شده در این زمینه را در ماهیان مختلف ارائه می‌دهد.

جدول ۲: بیان CYP1A در گونه‌های مختلف ماهی

نوع تیمار	گونه	منبع
هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای	*Acipenser persicus*	کریم زاده و همکاران، ۱۳۸۲
فلزات سنگین	*Acipenser persicus*	صفری و همکاران ، ۱۳۹۳
هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای	*Periophthalmus waltoni*	قاسمی و همکاران، ۱۳۹۶
فلزات سنگین	*Cyprinus carpio*	نمرودی و همکاران، ۱۳۹۷
هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای	*Boleophthalmus dussumieri*	قاسمی و عبدی، ۱۳۹۹
هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای	*Oncorhynchus mykiss*	Haasch *et al*., 1993
هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای	*Oncorhynchus mykiss*	Berndtson and Chen, 1994
هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای	*Salmo salar*	Arukwe, 2002
هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای	*Oreochromis niloticus*	Zapata-Perez *et al*., 2002
بی‌فنیل پلی‌کلر شده	*Cyprinus carpio*	Alak et al., 2017
هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای	*Salvelinus namaycush*	Chung-Davidson *et al*., 2004
هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای	*Sparus aurata*	Ortiz-Delgado *et al*., 2005

[Downloaded from ornamentalaquatics.ir on 2025-07-27]
[DOR: 20.1001.1.24234575.1400.8.1.4.8]

نوع تیمار	گونه	منبع
آفت کش‌ها	*Oreochromis niloticus*	Coimbra *et al*., 2007
بی‌فنیل پلی‌کلر شده	*Danio rerio*	Jonsson *et al.*, 2007
هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای	*Danio rerio*	Bugiak and Weber, 2009
بی‌فنیل پلی‌کلر شده	*Sparus Aurata*	Calo *et al*., 2009
هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای	*Takifugu obscures*	Kim *et al*., 2009
بی‌فنیل پلی‌کلر شده	*Oncorhynchus mykiss*	Brammell *et al*., 2010
فلزات سنگین	*Oncorhynchus mykiss*	Ceyhun *et al*., 2011
آفت کش‌ها	*Oncorhynchus mykiss*	Ceyhun *et al*., 2012
هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای	*Poecilia vivipara*	Dorrington *et al*.,2012
هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای	*Acipenser persicus*	Karimzadeh and Zahmatkesh, 2013
آفت کش‌ها	*Oncorhynchus mykiss*	Alak *et al*., 2017
آفت کش‌ها	*Oncorhynchus mykiss*	Cárcamo *et al*., 2014
فلزات سنگین	*Gambusia affinis*	Huang *et al*., 2014
آفت کش‌ها	*Oryzias javanicus*	Tuan *et al*., 2015
آفت کش‌ها	*Acipenser persicus*	Safari *et al*., 2016
آفت کش‌ها	*Labeo rohita*	Dar *et al*., 2017
آفت کش‌ها	*Rutilus kutum*	Ardeshir *et al*., 2018
هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای	*Catla catla*	Kumari *et al*., 2018
آلاینده‌های نفتی	*Oncorhynchus mykiss*	Leggieri *et al*., 2019
آلاینده‌های نفتی	*Acipenser persicus*	Aboutaleb *et al*., 2020
آفت کش‌ها	*Labeo rohita*	Dar *et al*., 2020
آلاینده‌های نفتی	*Oryzias javanicus*	Rusni *et al*., 2020

عوامل موثر بر میزان فعالیت آنزیم سیتوکروم CYP1A

میزان فعالیت آنزیم سیتوکروم CYP1A در ماهیان تحت عوامل متعددی قرار دارد (Ruus *et al*., 2002; Huang *et al*., 2014). یکی از این عوامل درجه حرارت می‌باشد که نوسانات آن منجر به تغییراتی در بیان آنزیم سیتوکروم CYP1A در ماهیان می‌شود. (کریم زاده و همکاران، ۱۳۸۲) جنسیت بر میزان فعالیت این آنزیم اثر می‌گذارد به‌طوری‌که در ماهی فلاندر (*Pseudopleuronectes americanus*) میزان فعالیت آنزیم سیتوکروم CYP1A درماهی نر بالغ چندین برابر بیشتر از ماهی ماده بالغ بوده است (Snowberger *et al*., 1991). میزان آنزیم سیتوکروم CYP1A تحت تأثیر هورمون های استروئیدی قرار دارد و میزان آن در فصول مختلف متفاوت می‌باشد (Koivusaari *et al*., 1981). سن و مراحل رشد (Vanveld *et al*., 1988) و رژیم غذایی نیز بر فعالیت این آنزیم مؤثر است. گرسنگی مقدار فعالیت این آنزیم را کاهش می‌دهد (Vanveld and Stegeman, 1988).

روش های آنالیز فعالیت سیتوکروم CYP1A

روش‌های مختلفی برای اندازه‌گیری فعالیت سیتوکروم CYP1A در ماهی و سایر آبزیان وجود دارد که از جمله آنها می توان به وسترن بلات، نورترن بلات، الایزا، SDS-PAGE، EROD و RT-PCR کمی اشاره کرد (Cousinou *et al*., 2000; Sarasquete and Segner, 2000; Schlezinger and Stegeman, 2001). امروزه در بیشتر کارهای تحقیقاتی برای آنالیز آنزیم سیتوکروم CYP1A از RT-PCR کمی به

[Downloaded from ornamentalaquatics.ir on 2025-07-27]
[DOR: 20.1001.1.24234575.1400.8.1.4.8]

علت حساسیت بالا و قدرتمندتر بودن تفکیک بیشتر، استفاده می‌کنند (Cousinou *et al*., 2000).

نتیجه‌گیری

پژوهش حاضر با هدف بررسی اهمیت آنزیم سیتوکروم P450 در ماهی انجام شد. مرور منابع نشان داد که ماهیان در محیط‌زیست در معرض عوامل استرس‌زا قرار می‌گیرند که این عوامل می‌توانند سبب ایجاد تغییرات فیزیولوژیک، بروز بیماری و حتی مرگ و میر در آبزیان شود. حساسیت به آلاینده‌ها در گونه‌های مختلف و حتی در یک گونه مشخص نیز با توجه به شرایط گونه، سن، اندازه و جنسیت متفاوت است. الگوی بیان آنزیم CYP1A1 در اندام‌های مختلف ماهی نشان‌دهنده شرایط اکوفیزیولوژیک خاص هر گونه بوده و میزان بیان این آنزیم در هر اندام ماهی نشان‌دهنده نقش هر یک از اندام‌ها در سم‌زدایی آلاینده‌هاست.

رهیافت ترویجی

با توجه به اثرات آلاینده‌ها بر بیان آنزیم CYP1A1 در ماهیان از جمله ماهیان زینتی، می‌توان از این تغییرات به عنوان نشانگر زیستی در ردیابی آلاینده‌ها در محیط‌های آبی استفاده نمود. از سموم کشاورزی برای کنترل بیولوژیک آفات و یا آفت‌کش‌های طبیعی به دلیل اثرات مخرب، کمتر در محیط استفاده شود و سموم و مواد شیمیایی که اثرات مخرب زیادی دارند، از چرخه مصرف حذف شوند.

منابع

صفری، ر.، کلنگی میاندره، ح. و جافر نوده، ع.، ۱۳۹۳. بررسی بیان ژن P450 در بافت های کبد و آبشش تاس‌ماهی ایرانی (*Acipenser persicus* Borodin, 1897) در معرض کلرید کادمیوم. مجله پژوهش‌های ماهی شناسی کاربردی، دوره ۲، شماره ۳، صص ۵۸-۴۳.

قاسمی، س. ا.، موحدی نیا، ع.، سلامات، ن. و کاظمی، ب.، ۱۳۹۶. توالی‌یابی و بررسی الگوی بیان ژن CYP1A در اندام‌های مختلف ماهی گل‌خورک (*Periophthalmus waltoni*) در شرایط طبیعی، مجله فیزیولوژی و بیوتکنولوژی آبزیان، سال ۵، شماره ۱، صص ۸۶-۶۹.

قاسمی، س. ا. و عبدی، غ.، ۱۳۹۹. بیان ژن CYP1A در بافت‌های مختلف ماهی گل‌خورک (*Boleophthalmus dussumieri*) در حالت پایه و در مواجهه با بنزوآلفاپایرن. مجله علمی زیست‌شناسی دریا. سال ۱۲، شماره ۴۶، صص ۱۱۵-۱۰۷.

کریم زاده، ک.، مصطفایی، ع.، اسماعیلی ساری، ع.، پورکاظمی، م. و زحمتکش، ع.، ۱۳۸۲. تاثیرات ۳-متیل‌کلانترن بر فعالیت اکسیدازهای چند عملکردی میکروزومی کبد ماهی قره‌برون (*Acipenser persicus*). مجله علوم و فنون دریایی ایران. دوره ۲، شماره ۴، صص ۸۰-۷۱.

نمرودی، ص.، بوذرپور، س.، هرسیج، م. و پاک نژاد، ح.، ۱۳۹۷. بررسی اثر غلظت تحت‌کشنده کادمیوم بر میزان بیان ژن سیتوکروم P450 (CYP1A) در بافت‌های کبد و آبشش بچه ماهی کپور معمولی *Cyprinus carpio* Linnaeus, 1758. مجله پژوهش های ماهی شناسی کاربری. دوره ۶، شماره ۲، صص ۷۲-۶۱.

Aboutalebi, F., Rahimi, R., Yarmohammadi, M. and Yazdani Sadati, M.A., 2020. A preliminary study on the expression level of P450 gene in liver and gill tissues of Persian sturgeon (*Acipenser persicus* Borodin, 1987) exposed to water soluble fractions of crude oil. *Iranian Journal of Fisheries Sciences*, 19(3): 1040-1050.

Alak, G., Ucar, A., Parlak, V., Yeltekin, A.C., Tas, I.H., Olmez, D., Kocaman, E.M., Yılgın, M., Atamanalp, M. and Yanık, T., 2017. Assessment of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine activity, gene expression and antioxidant enzyme activity on rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) tissues exposed to biopesticide. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C*, 203: 51–58.

[Downloaded from ornamentalaquatics.ir on 2025-07-27]
[DOR: 20.1001.1.24234575.1400.8.1.4.8]

Ardeshir, R.A., Zolgharnein, H., Movahedinia, A., Salamat, N. and Zabihi, E., 2018. CYP1A gene expression as a basic factor for fipronil toxicity in Caspian kutum fish. *Toxicology reports*, 5: 113-124.

Arellano-Aguilar, O., Montoya, R.M. and Garcia, C.M., 2009. Endogenous Functions and Expression of Cytochrome P450 Enzymes in Teleost Fish: A Review. *Reviews in Fisheries Science*, 17(4):541–556.

Arukwe, A., 2002. Complementary DNA cloning, sequence analysis and differential organ expression of beta-naphthoflavone-inducible cytochrome P4501A in Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C*, 133 (4): 613–624.

Berndtson, A.K. and Chen T.T. 1994. Two unique CYP1 genes are expressed in response to 3-methylcholanthrene treatment in rainbow trout. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 310: 187–195

Brammell, B.F., McClain, J.S., Oris, J.T., Price, D.J., Birge, W.J. and Elskus, A.A., 2010. CYP1A expression in caged rainbow trout discriminates among sites with various degrees of polychlorinated biphenyl contamination. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 58(3): 772-782.

Bugiak, B. and Weber, L.P., 2009. Hepatic and vascular mRNA expression in adult zebrafish (*Danio rerio*) following exposure to benzo-a-pyrene and 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Aquatic Toxicology*, 95 (4): 299–306.

Calo, M., Bitto, A., Lo Cascio, P., Polito, F., Lauriano, E.R., Minutoli, L., Altavilla, D. and Squadrito, F., 2009. Cytochrome P450 (CYP1A) induction in sea bream (*Sparus Aurata*) gills and liver following exposure to polychlorobiphenyls (PCBs). *Veterinary Research Communications*, 33: 181–184.

Cao, Z., Hong, J., Peterson, R.E. and Aiken, J.M., 2000. Characterization of CYP1A1 and CYP1A3 gene expression in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquatic Toxicology*, 49: 101- 109.

Cárcamo, J.G., Aguilar, M.N., Barrientos, C.A., Carreño, C.F. and Yañez, A.J., 2014. Emamectin benzoate treatment alters the expression and activity of CYP1A, FMO and GST in different tissues of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquaculture*, 434: 188–200.

Ceyhun, S.B., Aksakal, E., Ekinci, D., Erdogan, O. and Beydemir, S., 2011. Influence of cobalt and zinc exposure on mRNA expression profiles of metallothionein and cytocrome p450 in Rainbow Trout. *Biological Trace Element Research*. 144 (1–3): 781–789.

Ceyhun, S.B., Aksakal, E., Kirim, B., Atabeyoglu, K. and Erdogan, O., 2012. Chronic toxicity of pesticides to the mRNA expression levels of metallothioneins and cytochrome P4501A genes in rainbow trout. *Toxicology and Industrial Health*, 28 (2): 162–169.

Chu, P., He, L., Zhu, D., Huang, R., Liao, L., Li, Y., Zhu, Z. and Wang, Y., 2019. Identification, expression and functional characterisation of CYP1A in grass carp (*Ctenopharyngodon idella*). *Fish and shellfish immunology*, *95*: 35-43.

[Downloaded from ornamentalaquatics.ir on 2025-07-27]

[DOR: 20.1001.1.24234575.1400.8.1.4.8]

Chung-Davidson, Y.W., Rees, C.B., Wu, H., Yun, S.S. and Li, W., 2004. Beta-naphthoflavone induction of CYP1A in brain of juvenile lake trout (*Salvelinus namaycush Walbaum*). *Journal of Experimental Biology*. 207 (9): 1533–1542.

Coimbra, A.M., Figueiredo-Fernandes, A. and Reis-Henriques, M.A., 2007. Nile tilapia, liver morphology, CYP1 activity and Thyroid hormones after endosulfan dietary exposure. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 89: 230–236.

Cousinou, M., Nilsen, B., Lopez-Barea, J. and Dorado, G., 2000. New methods to use fish cytochrome P4501A to assess marine organic pollutants. *Science of the Total Environment*. 247: 213-225.

Crowther, J.R. 2001. The ELISA guide book. Methods in molecular biology, vol. 149. Human press, Totow, NJ.

Dar, S.A., Gora A., Bhat, I.A., Srivastavaa, P. Muralidhara, A.P. and Gupta, S., 2017. Studies of anthelminthic benzimidazole derivatives on cytochromeP4501A (CYP1A) dependent detoxification mechanism in *Labeo rohita. Aquaculture*, 481: 481, 79-84.

Dar, S.A., Chatterjee, A., Rather, M.A., Chetia, D., Srivastava, P.P. and Gupta, S., 2020. Identification, functional characterization and expression profiling of cytochrome p450 1A (CYP1A) gene in *Labeo rohita* against emamectin benzoate. *International Journal of Biological Macromolecules*, 158: 1268-1278.

Domingues, I., Oliveira, R., Soares, A.M.V.M. and Amorim, M.J.B., 2016. Effects of ivermectinon *Danio rerio*: a multiple endpoint approach: behaviour, weight and subcellular markers. *Ecotoxicology*, 25: 491–499.

Dong, M., Zhu, L., Shao, B., Zhu, Sh., Wang, J., Xie, H., Wang, J. and Wang, F., 2013. The effects of endosulfan on cytochrome P450 enzymes and glutathione S-transferase in zebrafish (*Danio rerio*) livers. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 92: 1-9.

Dorrington, T., Zanette, J., Zacchi, F.L., Stegeman, J.J. and Bainy, A.C.D., 2012. Basal and 3-Methylcholanthrene-Induced Expression of Cytochrome P450 1a, 1b and 1c Genes in the Brazilian Guppy, *Poecilia vivipara*. *Aquatic Toxicology*, 124–125: 06-13.

El-garj, F. and Wajidi, M. 2012. The Cytochrome P450s. *Asia-Pacific Journal of Molecoelar Biology and Biotechnology*, 21(2): 37-41.

Erdogan, O., Ceyhun, S.B., Ekinci, D. and Aksakal, E., 2011. Impact of deltamethrin exposure on Mrna expression levels of metallothionein A, B and cytochrome P450 1A in rainbow trout muscles. Gene, 484: 13–17.

Fent, K., 2003. Ecotoxicological problems associated with contaminated sites. *Toxicology Letters*, 140–141: 353–365.

Gelboin, H.V., 1980. Benzo [alpha]pyrene metabolism, activation and carcinogenesis: role and regulation of mixed-function oxidases and related enzymes. *Physiological Reviews*, 60 (4): 1107–1166.

Haasch, L.M., Quardokus, E.M., Sutherland, L.A., Goodrich, M.S. and Lech, J.J., 1993. Hepatic CYP1A1 induction in rainbow trout by continuous flowthrough exposure to β-

[Downloaded from ornamentalaquatics.ir on 2025-07-27]

[DOR: 20.1001.1.24234575.1400.8.1.4.8]

naphthoflavone. *Fundamental and Applied Toxicology*, 20: 72–82.

Hallgren, E.L.S., Linderoth, M. and Olsen, H., 2006. Inhibition of cytochrome P450 brain aromatase reduces two male specific sexual behavior in the male Endler guppy (*Poecilia reticulata*). *General and Comparative Endocrinology*, 147: 323–328.

Huang, G.Y., Ying, G.G., Liang, Y.Q., Liu, S.S. and Liu, U.S., 2014. Expression patterns of metallothionein, cytochrome P4501A and vitellogeningenesin western mosquitofish (*Gambusia affinis*) in response to heavy metals. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 105: 97–102.

Imai, Y., Ito, A. and Sato. R., 1966. Evidence for biochenically different types of vesicles in the hepatic microsomal fraction. *The Journal of Biochemistry*, 60: 417-428.

Jafarabadi, A.R., Bakhtiari, A.R., Aliabadian, M. and Toosi, A.S., 2017. Spatial distribution and composition of aliphatic hydrocarbons, polycyclic aromatic hydrocarbons and hopanes in superficial sediments of the coral reefs of the Persian Gulf, Iran. *Environmental Pollution*, 224: 195-223.

Jonsson, M.E., Orrego, R., Woodin, B.R., Goldstone, J.V. and Stegeman J.J., 2007. Basal and 3, 3′, 4, 4′,5-Pentachlorobiphenyl-Induced Expression of Cytochrome P450 1a, 1b and 1c Genes in Zebrafish. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 221 (1): 29-41.

Jonsson, M. E., Gao, K., Olsson, J. A., Goldstone, J. V. and Brandt, I., 2010. Induction Patterns of New Cyp1 Genes in Environmentally Exposed Rainbow Trout. *Aquatic Toxicology*, 98(4): 311-321.

Karimzadeh, K. and Zahmatkesh, A., 2013. Biomarker responses in Persian Sturgeon (*Acipenser persicus*) exposed to Benzo-a-pyrene and beta-naphthoflavone. *Archives of Biological Sciences*, 65 (4): 1397-1403.

Kazeto, Y., Ljiri, S.M., Place, A.R., Zohar, Y. and Trant, J.M., 2001. The 5'-flanking regions of CYP19A1 and CYP19A2 in zebrafish. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 288: 503–508.

Kim, J.H., Raisuddin, S., Ki, J.S., Lee, J.S. and Han, K.N., 2009. Molecular cloning and b-naphthoflavone-induced expression of a cytochrome P450 1A (CYP1A) gene from an anadromous river pufferfish (*Takifugu obscures*). *Marine Pollution Bulletin*, 57: 433–440.

Kim, R.O., Kim, B.M., Hwang, D.S., Au, D.W., Jung, J.H., Shim, W.J., Leung, K.M., Wu, R.S., Rhee, J.S. and Lee, J.S., 2013. Evaluation of biomarker potential of cytochrome P450 1A (CYP1A) gene in the marine medaka, *Oryzias melastigma* exposed to water-accommodated fractions (WAFs) of Iranian crude oil. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C*, 157(2): 172-182.

Koivusaari, U., Lindstrom-Seppa., P. and Hanninen, O.S. 1981. Xenobiotic metabolism in rainbow trout intestine. Advances in Physiology science. 29: 433-440.

Kudoh, T., Wilson, W.S. and Dawid, B.I., 2002. Distinct roles for Fgf, Wnt, and retinoic acid in posteriorizing the neural ectoderm. *Development*, 129: 4335–4346.

[Downloaded from ornamentalaquatics.ir on 2025-07-27]

[DOR: 20.1001.1.24234575.1400.8.1.4.8]

Kumari, K., Pathakota, G. B., Kumar, S. and Krishna, G., 2018. Gene structure and comparative and phylogenetic analyses of Catla catla CYP1A full-length cDNA and its responsiveness to benzo (a) pyrene and copper sulphate at early developmental stages. *Fish physiology and biochemistry*, 44(1), 95-108.

Lee, J.W., Yoon, H. and Lee, S.K., 2015. Benzo (a)pyrene-induced cytochrome p4501A expression of four freshwater fishes (*Oryzias latipes, Danio rerio, Cyprinus carpio, and Zacco platypus*). *Environmental Toxicology Pharmacology*, 39: 1041–1050.

Leggieri, L.R., De Anna, J.S., Cárcamo, J.G., Cerón, G.A., Darraz, L.A., Panebianco, A. and Luquet, C.M., 2019. Gills CYP1A of *Oncorhynchus mykiss* as a sensitive biomarker of crude oil pollution in freshwater environments. *Environmental toxicology and pharmacology*, 67: 61-65.

Nelson, R.D., 1999. A second CYP26 P450 in human and zebrafish: CYP26B1. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 371: 345–347.

Nelson, D.R. 2011. Progress in tracing the evolutionary paths of cytochrome P450. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, 1814(1): 14-18.

Ortiz-Delgado, B.J., Segner, H. and Sarasquete, C., 2005. Cellular distribution and induction of CYP1A following exposure of gilthead seabream, *Sparus aurata*, to waterborne and dietary benzo (a)pyrene and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: An immunohistochemical approach. *Aquatic Toxicology*, 75: 144–161.

Rich, K. J. and Boobis, R. A. 1997. Expression and inducibility of P450 enzymes during liver ontogeny. *Microscopy Research and Technique*, 39: 424–435.

Rusni, S., Sassa, M. and Takehana, Y., 2020. Correlation between cytochrome P450 1A (cyp1a) mRNA expression and ambient phenanthrene and pyrene concentration in Javanese Medaka *Oryzias javanicus*. *Fisheries Science*, 86: 605–613.

Ruus, A., Sandvic, M. and Skaare, J.U. 2002. Factors influencing activities of biotransformation enzymes. *Aquatic Toxicology*, 67: 73-87.

Safari, R., Khalili, M., Imanpour, M.R. and Pourkazemi, M., 2016. The effects of endosulfan on P450 1A gene expression, antioxidant enzymes activity and histopathological alterations in liver of Persian sturgeon (*Acipenser persicus* Borodin, 1987). Journal of Applied Ichthyology, 32 (4): 636-642.

Sarasquete, C. and Segner, H., 2000. Cytochrome P4501A (CYP1A) in teleostean fishes. A review of immunohistochemical studies. *Science of the Total Environment*, 247: 313-332.

Schlezinger, J.J. and Stegeman, J.J., 2001. Induction and suppression of cytochrome P4501A by 3, 3', 4, 4',5-pentachlorobiphenyl pentachlorobiphenyl and its relationship to oxidative stress in the marine fish scup (*Stenotomus chrysops*). *Aquatic Toxicology*, 52: 101-115.

Snowberger, G.E., Wooding, B. and Stegeman, J.J. 1991. Sex differences in hepatic

[Downloaded from ornamentalaquatics.ir on 2025-07-27]

[DOR: 20.1001.1.24234575.1400.8.1.4.8]

monooxygenases in winter flounder (*Pseudopleuronectes americanus*) and scup (*Stenotornus chrysops*) and regulation of P450 forms by estradiol. *Journal of Experimental Zoology*, 295: 330-342.

Softeland, L., Holen, E. and Olsvik, P.A., 2010. Toxicological application of primary hepatocyte cellcultures of Atlantic cod (*Gadus morhua*), effects of BNF, PCDD and Cd. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 151: 401–411.

Tuan, T., Kaminishi, Y., Funahashi, A. and Itakura, T., 2015. Effects of chlorpyrifos insecticide on CYP1 family genes expression and acetylcholinesterase enzyme activity in *Oryzias javanicus. Fresenius Environmental Bulletin.* 24 (11): 3842-3852.

Vanveld, P.A. and Stegman, J.J., 1988. Induction of monooxygenase activity in the intestine of spot (*Leiostomus xanthurus*), a marine teleost, by dietary polycyclic aromatic hydrocarbons. *Drug Metabolism and Disposition*, 16: 656-665.

Vanveld, P.A. Patton, J.S. and Lee, R.F. 1988. Effects of exposure to dietary benzoapyrene on the first pass metabolism of BP by the intesting of toadfish (*Opsanus tau*) in vivo studies using portal-vein-chateterized fish. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 92: 255-262.

Wang, L., Scheffler, B.E. and Willett, K.L., 2006. CYP1C1 messenger RNA expression is inducible by benzo[a]pyrene in *Fundulus heteroclitus* embryos and adults. *Toxicological Sciences*, 93: 331–340

Werck-Reichhart, D. and Feyereisen R., 2000. Cytochromes P450: Asuccess story. *Genome Biology*, 1: 3003.1–3003.9

Woggon, W.D., 1997. Cytochrome P450: Significance, reaction mechanisms and active site analogues. *Topics in current chemistry.* 184, 39-96.

Zapata-Perez O., Gold-Bouchot G., Ortega A., Lopez T., Albores A. 2002. Effect of pyrene on hepatic cytochrome P450 1A (CYP1A) expression in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Archives of Environmental Contaminationand Toxicology*, 42(4): 477–485.

[Downloaded from ornamentalaquatics.ir on 2025-07-27]

[DOR: 20.1001.1.24234575.1400.8.1.4.8]

A review of the importance of cytochrome oxidase P450 in fish

Rahbar M.[1*]; Sharfian M.[2]; Masaeli Sh.[2]; Safari R.[3]

*m.rahbar27@gmail.com

1-Department of Fisheries, Faculty of Natural Resources, University of Guilan, Sowmeh Sara, Guilan, Iran

2-Iranian Fisheries Science Research Institute (IFSRI), Agricultural Research Education and Extension Organization (AREEO), Tehran, Iran

3-Department of Fisheries and Environmental Sciences, Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources, Gorgan, Iran

Abstract

Pollutants have many effects on aquatic physiology. One of these changes is the expression of cytochrome enzymes (CYPs) P450, which are found in various organisms, including aquatic organisms. CYPs are highly diverse and metabolize many substrates, but their structure is highly conserved. CYP1 is one of the first enzymes produced in the first phase of the response to contaminants in the detoxification of extracellular compounds such as toxins, heavy metals, carcinogenic chemicals, drugs and petroleum contaminants. This enzyme is also expressed in non-stressful conditions, but its expression changes in the presence of contaminants and stressors that are affected by the aquatic species, age, sex, type of contaminant, concentration and duration of exposure to the contaminant and these changes can be used as biomarkers of pollution in aquaculture. Increasing its level can increase the resistance, growth and survival of aquatic animals against environmental pollutants. In this study, we investigate the role, importance and function of cytochrome p450 oxidase in fish.

Keywords: CYP1A, Environmental stress, Pollution, Aquatic animals

[Downloaded from ornamentalaquatics.ir on 2025-07-27]

[DOR: 20.1001.1.24234575.1400.8.1.4.8]