

· 综述 ·

功能基因组学在苯并[a]芘毒性研究中的应用进展

曹彬 综述, 宋燕华 审校

浙江省疾病预防控制中心理化与毒理检验所, 浙江 杭州 310051

摘要: 苯并[a]芘(B[a]P)是一种公认的环境污染物,可导致肿瘤形成、免疫抑制、致畸性和激素效应等负面生物学效应。除了B[a]P暴露引起的遗传损伤外,越来越多的研究提示表观遗传学改变在化学诱导的致癌作用中起着重要作用。为更好地了解B[a]P表观遗传学改变,以及与遗传毒性终点的潜在联系,本文从功能基因组学技术、人类基因组表达调控研究、DNA序列变异性研究、模式生物研究和生物信息学研究等方面对功能基因组学在B[a]P毒性研究中的应用进行综述,为B[a]P暴露引起的健康损伤的防治及功能基因组学在其他环境污染物中的毒性机制研究提供依据。

关键词: 苯并[a]芘; 基因组表达调控; 功能基因组学; 生物信息学

中图分类号: R994.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087(2022)02-0151-06

Applications of functional genomics in research of benzo[a]pyrene toxicity: a review

CAO Bin, SONG Yanhua

Department of Physicochemical and Toxicology, Zhejiang Provincial Center for Disease Prevention and Control, Hangzhou, Zhejiang 310051, China

Abstract: Benzo[a]pyrene (B[a]P) is a well-recognized environmental pollutant. Exposure to B[a]P elicits many adverse biological effects, including tumorigenesis, immunosuppression, teratogenicity, and hormonal effects. In addition to B[a]P exposure-induced genetic damages, a growing number of studies demonstrate that epigenetic changes play an important role in chemically induced carcinogenesis. In order to provide better understanding of epigenetic changes of B[a]P and their potential association with genotoxic endpoints, this review summarizes the advances in the applications of functional genomics in the research of B[a]P toxicity, including functional genomics techniques, regulation of human genome expression, DNA sequence variability, model organisms research, and bioinformatics studies, so as to provide insights into the management of B[a]P exposure-induced health injuries and use of genomics techniques to unravel the mechanisms underlying the toxicity of other environmental pollutants.

Keywords: B[a]P; genome expression regulation; functional genomics; bioinformatics

苯并[a]芘(benzo[a]pyrene, B[a]P)是一种具有五环结构的高分子量多环芳烃,主要来源于化石燃料和有机化学物的不完全燃烧,如汽车尾气、香烟烟雾和熏烤腌制食品等。B[a]P暴露会引起肿瘤形成、免疫抑制、遗传缺陷和激素效应等负面生物学效应^[1]。毒理基因组学是研究生物体整个基因组与环境有害因素间的交互作用及其方式的

一门新兴学科,能快速全面地检测化合物和生物体相互作用后的全基因组表达变化,再通过生物信息学方法对化合物毒性进行定性分析^[2]。基因组学研究主要包括以全基因组测序为目标的结构基因组学和以基因功能鉴定为目标的功能基因组学。功能基因组学是利用结构基因组学提供的信息,以高通量,大规模实验方法、统计与计算机分析为特征,全面系统地分析全部基因功能。本文主要从功能基因组学技术、人类基因组表达调控研究、DNA序列变异性研究、模式生物体研究和生物信息学研究等方面对功能基因组学在B[a]P毒性研究中的应用

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2022.02.009

作者简介: 曹彬, 硕士, 医师, 主要从事化妆品与保健品的功能评价工作

通信作者: 宋燕华, E-mail: yhsong@cdc.zj.cn

进行综述,为 B [a] P 暴露引起的健康损伤的防治和功能基因组学在其他环境污染物毒性研究中的应用提供参考。

1 B [a] P 毒性研究应用的功能基因组学技术

1.1 CRISPR/Cas9 基因编辑 CRISPR/Cas9 基因编辑是对靶向基因进行特定 DNA 修饰的技术,在人类细胞、斑马鱼、小鼠和细菌的基因组精确修饰及基因治疗方面均有应用。SUNDBERG 等^[3]利用小鼠 GeCKOv2 基因组的 CRISPR/Cas9 文库鉴定芳香烃受体途径中的新基因,发现除了芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR)、芳香烃受体核转运子 (AhR nuclear transportor, Arnt) 和细胞色素 P450 1A1 (cytochrome P450 1A1, CYP1A1), 还有细胞色素 P450 还原酶和血红素生物合成途径的 5 个基因: δ -氨基乙酰丙酸合成酶 1 (aminolevulinatase synthase 1, Alas1)、胆色素原脱氨酶 (porphobilinogen deaminase, Hmbs)、尿卟啉原脱羧酶 (uroporphyrinogen decarboxylase, Urod)、粪卟啉原氧化酶 (coproporphyrinogen oxidase, CpoX) 和铁螯合酶 (ferrochelatase, Fech)。血红素是细胞色素 P450 蛋白的重要修复体。

1.2 微阵列技术 微阵列技术是在固体表面集成已知序列的基因探针,被测生物细胞或组织中大量标记的核酸序列与上述探针阵列进行杂交,通过检测相应位置的杂交探针,实现基因信息的快速检测。LIAMIN 等^[4]使用基于微阵列的转录组分析 B [a] P 处理人 T 淋巴细胞的基因表达谱,在 B [a] P 暴露 48 h 后鉴定出 T 淋巴细胞中 158 个差异表达基因。除了已知的 CYP1A1 和 CYP1B1 基因,还发现 8 个未报道过的相关基因: 间隙连接蛋白 26 (connexin 26, Cx26), 间隙连接蛋白 30 (connexin 30, Cx30), 干扰素诱导相关的干扰素调节基因 44 样蛋白 (interferon-induced protein 44 like, IFI44L), 干扰素诱导蛋白 44 (interferon-induced protein 44, IFI44), 四肽重复干扰素诱导蛋白 (IFI with tetratricopeptide repeats, IFIT) 2 和 IFIT3。功能富集分析表明,这些候选基因与 AhR 和干扰素信号通路显著相关,为 T 淋巴细胞迁移途径对多环芳烃 (polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs) 免疫毒性的分子机制提供了新的见解。DNA 微阵列是对不同样本中的多个基因表达模式进行平行对比分析的一种高通量分析方法,与传统的基因差异表达研究方法相比,具有微型化、快速、准确和灵敏度高,以及在同一芯片上同时大信息量检测的优势。

1.3 切除修复测序 切除修复测序 (excision repair sequencing, XR-seq) 是 HU 等^[5]研究开发的一种新测序方法,已用于研究人、小鼠、拟南芥、酵母和大肠杆菌中 DNA 加合物的核苷酸切除修复。对于不可逆损伤的 (7R, 8S)-二羟基-(9S, 10R)-环氧-7, 8, 9, 10-四氢苯并 [a] 芘 [(7R, 8S)-dihydroxy-(9S, 10R)-epoxy-7, 8, 9, 10-tetrahydro benzo [a] pyrene-DNA, BPDE] -DNA 加合物,使用适当的跨损伤 DNA 合成 (translesion DNA synthesis, TLS) 聚合酶,将含有 DNA 损伤的寡聚物转化为 dsDNA 形式,再通过 PCR 扩增将其转化为测序文库。相比于全基因组测序方法可能引起损伤信号的损失, XR-seq 可以在零背景之上直接检测到修复信号,从而提高损伤位点的检出效率。

1.4 同位素标记 稳定同位素标记示踪用于物质代谢途径研究,能随时追踪含同位素标记物质在体内或体外的位置和数量的变化情况,具有高灵敏度、定位简单和定量准确等优点。ZUO 等^[6]通过 ³²P 同位素标记后定位 B [a] P 与 DNA 加合物,检测 B [a] P 的靶器官和非靶器官中的基因,发现存在显著的表达差异。

2 应用功能基因组学的 B [a] P 毒性研究

2.1 基因组表达调控研究

2.1.1 DNA 甲基化 DNA 甲基化是 DNA 的一种天然修饰方式,在 DNA 甲基转移酶的作用下, S-腺苷甲硫氨酸提供甲基供体,将其甲基转移到脱氧胞嘧啶环第 5 位碳原子,形成甲基化脱氧胞嘧啶的共价修饰。DNA 甲基化改变组蛋白和 DNA 之间的相互作用,使染色质构象发生改变从而影响基因的表达。B [a] P 是一种环境相关的内分泌干扰化合物,可导致哺乳动物和鱼类的急性、长期和跨代健康缺陷。大鼠暴露于 B [a] P 后,通过 DNA 免疫沉淀测序方法检测其精子 DNA 的甲基化情况,发现 3 227 个低甲基化基因和 828 个高甲基化基因;KEGG 通路分析表明,差异甲基化基因 (DMGs) 在 Ras 信号通路、Rap1 信号通路、胰腺分泌和神经活性配体-受体相互作用中显著富集^[7]。暴露于 B [a] P 的鸟类肝脏和肾脏中也观察到全基因组的 DNA 低甲基化^[8]。产妇产前暴露于 PAHs 与脐带血白细胞中的全基因组低甲基化有关,且存在剂量依赖关系^[9]。在肿瘤细胞中, SADIKOVIC 等^[10]发现 B [a] P 暴露引起的 4 种乳腺癌细胞系中 p53 序列特异性的细胞周期变化和 DNA 甲基化改变, TOMMASI 等^[11]观察到几种肺癌

相关基因 (Wnt4, Fzd3, Mapk3, Mapk11, Foxd3 和 Nanog) 甲基化异常下调。B [a] P 暴露引起全基因组, 主要是 DNA 重复元件的低甲基化。在某些特定的细胞中也有高甲基化的存在。考虑到肿瘤细胞中往往呈现特异性基因的甲基化改变, 这些特定基因或许可以作为肿瘤防治的特异性靶标。

2.1.2 组蛋白修饰 组蛋白是真核生物细胞染色体中与 DNA 结合的一类小分子碱性蛋白质, 是核小体的重要组成部分。组蛋白含带正电荷的精氨酸和赖氨酸, 可以与带有负电荷的 DNA 分子紧密结合。每个核心组蛋白由一个球形结构域和暴露在核小体表面的 N 端尾区组成, 其 N 端氨基末端发生多种共价修饰, 主要包括甲基化、乙酰化、磷酸化、腺苷酸化、泛素化和 ADP-核糖化等修饰的过程。FU 等^[12]通过对 4 个核小体核心颗粒模型的分子动力学模拟, 发现赖氨酸乙酰化后的电荷中和作用会导致无损伤的 DNA 释放出 N 末端, 而未乙酰化时, N 端会在 DNA 表面塌陷。当存在 B [a] P 衍生的鸟嘌呤病变 (B [a] P-dG) 时, 会稳定吞噬附近组蛋白 H2B-N 端的一部分。在暴露于 B [a] P 的人乳腺癌细胞系 MCF7 中, 靶向定位组蛋白 H3K9 乙酰化水平升高^[13]。ZAPLETAL 等^[14]发现由 AhR 及其伴侣 Arnt 诱导的 CYP1A1 与特定染色质标记的修饰有关, 包括组蛋白 H3K14 和 H4K16 的超乙酰化, 组蛋白 H3K4 的三甲基化和 H3S10 的磷酸化。2 种组蛋白修饰在 CYP1A1 转录激活期间受到调节, 减少 HDAC1 与 CYP1A1 基因增强子区域的结合。在新生大鼠 B [a] P 暴露研究中发现, H3K14 乙酰化程度和类固醇合成快速调节蛋白 (steroidogenic acute regulatory protein, StAR) 的 mRNA 表达均下降, 因而长期暴露于 B [a] P 可能导致睾丸激素水平降低和精子数量减少^[15]。以上研究提示 B [a] P 暴露会导致组蛋白修饰的改变, 从而影响基因转录活性和 DNA 修复等过程。

2.1.3 RNA 失调 根据基因的最终产物是否为蛋白质, RNA 可分为编码 RNA 和非编码 RNA (non-coding, ncRNA), 非编码 RNA 指不编码蛋白质的 RNA。微 RNA (microRNA, miRNA) 是一类长度 22 bp 左右的核苷酸序列, 主要在转录过程中通过碱基互补配对降低 mRNA 的表达。长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 是功能多样性的相对较长 (超过 200 bp) 的调控 ncRNA 分子, lncRNA 能够自我调节, 在基因表达中起转录激活剂和转录后调节剂作用。细胞分裂周期蛋白 7 (cell division cycle 7, Cdc7) 激酶是 miR-29a 在 BPDE 引起的遗传

毒性中确保细胞存活的重要靶标^[16]。在小鼠原代肝细胞中, miRNA-mRNA 相互作用涉及细胞周期停滞和 DNA 损伤修复机制。miR-892a 为 CYP1A1 表达的负调节剂, 与 CYP1A1 的 3' 非编码区中的某一序列特异性结合后可调节 CYP1A1 蛋白的表达, 下调人乳腺癌 MCF-7 细胞^[17]。在人多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 细胞系的研究中, GORDON 等^[18]发现, B [a] P 暴露导致 27 种 miRNA 上调, miR-25、miR-15a、miR-16、miR-92、miR-125b、miR-141 和 miR-200a 与 p53 肿瘤抑制基因相关。HAN 等^[19]评估 B [a] P 诱导人支气管上皮细胞转化中 p53 基因功能及其下游靶标 miRNA 的变化, 发现 miR-34c 的过表达能够减少 B [a] P 暴露引起的 DNA 合成前期-DNA 复制期 (G1/S 期) 的抑制, 并减少细胞周期蛋白 D 上调。在 B [a] P 慢性暴露期间, 雄性大鼠肺组织中 miR-483-3p 的表达水平降低; 而雌性大鼠中 miR-483-3p 的表达上调, 提示 B [a] P 的性别依赖性表观遗传效应可能基于 miRNA 的不同表达^[20]。通过研究 B [a] P 对正常和恶性子宫内膜组织的原代细胞培养物中 miRNA 及其靶基因表达水平的影响, 研究人员发现在 2 个处理组中 miR-126 水平均降低, EGFL7 基因表达水平均增加, 而 miR-190a 的上调仅在正常细胞培养物中检测到^[21]。在 BPDE 诱导的恶性转化的 BEAS-2B 细胞中 lncRNA-DQ786227 表达的沉默导致细胞增殖和集落形成被抑制, 细胞凋亡增加^[22]。YANG 等^[23]使用 lncRNA 微阵列比较 BPDE 诱导的恶性转化的 16HBE 细胞和正常的 16HBE 细胞的表达谱, 发现 lncRNA AF118081 被证实显著过表达。在体外实验中和裸鼠模型中, 降低 AF118081 的表达水平对肿瘤细胞生长和肿瘤侵袭有抑制作用。以上研究表明多种 miRNA 在 B [a] P 暴露引起的损伤中起重要作用, 而少部分之前被认为无作用的 lncRNA 在化学致癌作用中被鉴定为重要调节元件。

2.2 B [a] P 相关基因序列变异性研究 DNA 序列变异和表观遗传密不可分。DNA 序列多态性影响染色质状态, 染色质状态又影响转录因子结合。染色质和 DNA 存在广泛的变异, 调节基因组的稳定性和可变性。B [a] P 进入生物体内主要通过 CYP450 代谢激活后发挥遗传毒性作用, 而 CYP 在不同物种中存在分布差异, 因此 CYP 等位基因的多态性可能导致对致癌作用的易感性差异^[24]。经过 CYP 代谢后的 B [a] P 形成终致癌物 BPDE, 可诱导 p53 基因突变, 有研究表明 p53 在 B [a] P 暴露后减少 H2AX

磷酸化形成和 DNA 断裂, p53 敲低后细胞周期抑制剂 p21 的表达受到严重影响, 而 B [a] P 暴露引起的突变主要是鸟嘌呤的颠换^[25]。YU 等^[26] 分析云南省宣威市 164 个非小细胞肺癌 (non-small-cell carcinoma, NSCLC) 和不使用烟煤的对照区的体细胞突变, 发现 70 个基因的突变率与患者的终身 B [a] P 暴露有关。IZHAR 等^[27] 开发了一种可以在哺乳动物细胞染色体中以单核苷酸分辨率同时分析 TLS 和同源性依赖修复 (homology-dependent repair, HDR) 的方法, 分析 B [a] P-dG 诱导的 DNA 损伤修复, 发现 TLS 和 HDR 均参与修复过程, 只是 2 种修复所占比例不同。因此, B [a] P 暴露影响生物体内 p53 基因的表达、突变率改变以及 CYP 基因相关的酶的多态性, 导致生物体对其致癌作用或其他损伤的易感性不同。

2.3 B [a] P 相关的水文环境监测模式生物体研究 模式生物是指受到广泛研究, 对其生物现象有深入了解的物种。KIM 等^[28] 开发微咸水蚤作为一种有前景的海洋水文监测模型, 微咸水蚤暴露 B [a] P 24 h 后, 构建转录组学资源库并进行功能性基因注释, 发现 DNA 修复和昼夜节律相关的代谢途径被显著调节。比目鱼是沿海地区环境监测的模式生物。JUNG 等^[29] 将橄榄比目鱼通过腹腔注射 B [a] P 6 h 后, CYP1A1 和 UDP-葡萄糖醛基转移酶等生物转化相关基因的表达显著增加, 且 7-乙氧基异吩恶唑酮-O-脱乙酰基酶 (7-ethoxyresorufin O-deethylase, EROD) 活性增加, 表明大量暴露于城市和工业污染物会引起鱼类代谢水平的变化。JEBALI 等^[30] 分析鲷鱼暴露于 B [a] P 后谷胱甘肽 S-转移酶 (glutathione S-transferase, GST) 的生物表征, 发现 CYP1A 相关的 EROD 活性显著增加, 而 GST 与对照组相差不大, 但通过亲和层析纯化 GST 蛋白电泳分析提示某些同工型在 B [a] P 暴露中显示出特定的表达模式。因此纯化的 GST 亚基的蛋白质组学分析是生态毒理学研究的可靠工具, 可在海洋生态系统中用作污染的有效生物标志物。CARVALHO 等^[31] 研究发现 36.45 $\mu\text{g/L}$ 的 B [a] P 暴露 24 h, 抑制了 30% 的拟硅藻生长, 并通过定量蛋白质组学分析蛋白表达谱, 发现硅转运蛋白 1 (silicon transporter 1, SIT1) 下调, 在基因表达水平上证实了 B [a] P 处理后 SIT1 的下调。因此 SIT1 被认为是有前景的生物标志物, 用于监测被 PAHs 污染的海洋表面沉积物。微咸水蚤、比目鱼、海洋拟硅藻等模式生物可以用来监测水文环境中 B [a] P 污染, EROD 和 SIT1 可以作为敏

感的生物标志物。

2.4 B [a] P 相关的生物信息学研究 生物信息学是研究生物问题的一种多学科方法, 包括 DNA 序列分析、基因表达和调控分析以及不同生物基因组的比较等。MOFFAT 等^[32] 评估毒理基因组学在饮用水中 B [a] P 暴露的风险评估中的应用, 发现毒理基因组学可作为一种快速、经济和有效的危害识别工具, 用于初步评估潜在致癌物的致癌效应。YIN 等^[33] 通过分子印迹聚合物 (MIP) 纳米复合材料作为“塑料抗体”, 用于特异性识别 BPDE-DNA 加合物。研究人员利用这种抗体模拟行为, 进一步开发了荧光成像粒子计数免疫测定方法, 使用激光扫描共聚焦显微镜对 BPDE-ssDNA 加合物进行超灵敏检测, 最后依据计数荧光点的数量确定 DNA 样品中 BPDE-ssDNA 加合物的含量。该方法可用来检测人肺癌 A549 细胞中低至 18 pmol 的痕量 BPDE-DNA 加合物。ZHANG 等^[34] 对暴露于 B [a] P 的淡水环境的萤火虫进行转录组测序和基因表达分析, 发现 2 414 个差异表达基因, 这些基因主要与先天免疫、异源化合物的降解、生物大分子的合成、吸收、代谢有关。通过生物信息分析, 预测了 329 337 个单核苷酸多态性和 1 324 个单一重复序列, 这些信息可用于相关分子标记物的开发。鉴定的 114 个 miRNA 中有 15 个被确定为差异表达的, 主要调控渗透平衡、能量代谢效率、发育、氧化应激, 而与先天免疫和异源化学物代谢相关的差异表达的 miRNA 有 11 个, 通过 B [a] P 暴露的五个不同时间点的表达量的动态变化分析, 用 RT-PCR 验证 miRNA 的可靠性^[35]。

3 展 望

B [a] P 主要导致表观遗传学的改变, 包括 DNA 甲基化、组蛋白乙酰化和 miRNA 失调等。功能基因组学在 B [a] P 毒性研究中主要用于基因表达调控研究。切除修复测序 XR-Seq 已被用于差异表达基因的筛选, 为外源性化学物暴露引起的 DNA 损伤与致癌靶标的研究提供了新的思路, 并为全基因组层面相关病变通路的完善补充了关键依据。同时, 与纳米科学领域的交叉融合也为毒理基因组学的发展打开了新的大门。此外, 基于 B [a] P 暴露开发的模式生物的建立为水文环境的日常监测与治理提供了有力的支持。未来还需通过基因组学与其他技术的交叉融合探索多个基因之间、通路之间的相互作用。针对 B [a] P 的毒性机制研究方法也可以应用于其他外源性污染物。

参考文献

- [1] VERMA N, PINK M, RETTENMEIER A W, et al. Review on proteomic analyses of benzo [a] pyrene toxicity [J]. *Proteomics*, 2012, 12 (11): 1731-1755.
- [2] LIU Z, HUANG R, ROBERTS R, et al. Toxicogenomics: a 2020 vision [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2019, 40 (2): 92-103.
- [3] SUNDBERG C D, HANKINSON O. A CRISPR/Cas9 whole-genome screen identifies genes required for aryl hydrocarbon receptor-dependent induction of functional CYP1A1 [J]. *Toxicol Sci*, 2019, 170 (2): 310-319.
- [4] LIAMIN M, LE MENTEC H, EVRARD B, et al. Genome-wide transcriptional and functional analysis of human T lymphocytes treated with benzo [a] pyrene [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (11): 1-18.
- [5] HU J C, LI W T, ADEBALI O, et al. Genome-wide mapping of nucleotide excision repair with XR-seq [J]. *Nat Protoc*, 2019, 14 (1): 248-282.
- [6] ZUO J, BREWER D S, ARLT V M, et al. Benzo pyrene-induced DNA adducts and gene expression profiles in target and non-target organs for carcinogenesis in mice [J/OL]. *BMC Genomics*, 2014, 15 (1) [2021-11-12]. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-880>.
- [7] ZHANG C M, SUN Z X, WANG Z L, et al. Abnormal methylation of spermatozoa induced by benzo (a) pyrene in rats [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2019, 38 (7): 846-856.
- [8] PAKZAD TOOCHAEI S, GHASEMPOURI S M, RIYABI BAKHTIARI A, et al. Global DNA methylation changes in rock pigeon (*Columba livia*) as a sentinel species due to polycyclic aromatic hydrocarbons exposure in Tehran (Iran) as a megacity [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2019, 26 (25): 26090-26101.
- [9] HERBSTMAN J B, TANG D L, ZHU D G, et al. Prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons, benzo [a] pyrene-DNA adducts, and genomic DNA methylation in cord blood [J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120 (5): 733-738.
- [10] SADIKOVIC B, RODENHISER D I. Benzopyrene exposure disrupts DNA methylation and growth dynamics in breast cancer cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2006, 216 (3): 458-468.
- [11] TOMMASI S, ZHENG A, YOON J I, et al. Epigenetic targeting of the nanog pathway and signaling networks during chemical carcinogenesis [J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35 (8): 1726-1736.
- [12] FU I, CAI Y Q, GEACINTOV N E, et al. Nucleosome histone tail conformation and dynamics: impacts of lysine acetylation and a nearby minor groove benzo [a] pyrene-derived lesion [J]. *Biochemistry*, 2017, 56 (14): 1963-1973.
- [13] SADIKOVIC B, ANDREWS J, CARTER D, et al. Genome-wide H3K9 histone acetylation profiles are altered in benzopyrene-treated MCF7 breast cancer cells [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283 (7): 4051-4060.
- [14] ZAPLETAL O, TYLICHOVÁ Z, NEA J, et al. Butyrate alters expression of cytochrome P450 1A1 and metabolism of benzo [a] pyrene via its histone deacetylase activity in colon epithelial cell models [J]. *Arch Toxicol*, 2017, 91 (5): 2135-2150.
- [15] LIANG J R, ZHU H Y, LI C Z, et al. Neonatal exposure to benzo [a] pyrene decreases the levels of serum testosterone and histone H3K14 acetylation of the StAR promoter in the testes of SD rats [J]. *Toxicology*, 2012, 302 (2/3): 285-291.
- [16] BARKLEY L R, SANTOCANALE C. MicroRNA-29a regulates the benzo [a] pyrene dihydrodiol epoxide-induced DNA damage response through Cdc7 kinase in lung cancer cells [J/OL]. *Oncogenesis*, 2013, 2 (7) [2021-11-12]. <https://doi.org/10.1038/ocsis.2013.20>.
- [17] CHOI Y M, AN S, LEE E M, et al. CYP1A1 is a target of miR-892a-mediated post-transcriptional repression [J]. *Int J Oncol*, 2012, 41 (1): 331-336.
- [18] GORDON M W, YAN F, ZHONG X M, et al. Regulation of p53-targeting microRNAs by polycyclic aromatic hydrocarbons: implications in the etiology of multiple myeloma [J]. *Mol Carcinogen*, 2015, 54 (10): 1060-1069.
- [19] HAN Z Y, ZHANG Y, XU Y, et al. Cell cycle changes mediated by the p53/miR-34c axis are involved in the malignant transformation of human bronchial epithelial cells by benzo [a] pyrene [J]. *Toxicol Lett*, 2014, 225 (2): 275-284.
- [20] FILIPPOV S V, YARUSHKIN A A, YAKOVLEVA A K, et al. Effect of benzo (a) pyrene on the expression of AhR-regulated microRNA in female and male rat lungs [J]. *Biomed Khim*, 2020, 66 (3): 224-232.
- [21] CHANYSHEV M D, KOVAL O A, NUSHTAEVA A A, et al. Effect of benzo [a] pyrene on the expression of miR-126, miR-190a and their target genes *egfl7*, *tp53inp1* and *phlpp1* in primary endometrial cells [J/OL]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2019, 33 (6) [2021-11-12]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbt.22314>.
- [22] GAO L, MAI A, LI X, et al. LncRNA-DQ786227-mediated cell malignant transformation induced by benzo (a) pyrene [J]. *Toxicol Lett*, 2013, 223 (2): 205-210.
- [23] YANG Q, ZHANG S, LIU H, et al. Oncogenic role of long non-coding RNA AF118081 in anti-benzo [a] pyrene-trans-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide-transformed 16HBE cells [J]. *Toxicol Lett*, 2014, 229 (3): 430-439.
- [24] ZHOU S F, LIU J P, CHOWBAY B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact [J]. *Drug Metab Rev*, 2009, 41 (2): 89-295.
- [25] BEAL M A, GAGNE R, WILLIAMS A, et al. Characterizing benzo [a] pyrene-induced *lacZ* mutation spectrum in transgenic mice using next-generation sequencing [J/OL]. *BMC Genom*, 2015, 16 (812) [2021-11-12]. <https://doi.org/10.1186/s12864-015-2004-4>.
- [26] YU X J, YANG M J, ZHOU B, et al. Characterization of somatic mutations in air pollution-related lung cancer [J]. *EBioMedicine*, 2015, 2 (6): 583-590.
- [27] IZHAR L, ZIV O, COHEN I S, et al. Genomic assay reveals tolerance of DNA damage by both translesion DNA synthesis and homology-dependent repair in mammalian cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110 (16): E1462-E1469.
- [28] KIM B M, KANG S, KIM R O, et al. De novo transcriptome assembly of brackish water flea *Diaphanosoma celebensis* based on