

NGHIÊN CỨU BIẾN ĐỔI GEN *AIP* Ở NGƯỜI CÓ HÀM LƯỢNG DIOXIN TRONG MÁU CAO

Lê Thị Kim Dung^{1,2}, Nguyễn Đăng Tôn², Đặng Tiến Trường¹, Nông Văn Hải², Nguyễn Huy Hoàng²

¹Học viện Quân y

²Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Ngày nhận bài: 19.5.2015

Ngày nhận đăng: 23.6.2015

TÓM TẮT

Aryl hydrocarbon receptor (AhR) đóng vai trò quan trọng trong đáp ứng độc của tế bào đối với các chất gây ô nhiễm môi trường, trong đó có dioxin, đặc biệt là 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). Dioxin tác động vào tế bào chủ yếu thông qua thụ thể AhR. Trong tế bào chất, protein AhR hình thành phức hệ liên kết với các protein thành phần trong đó có aryl hydrocarbon receptor- interacting protein (AIP). Khả năng nhạy cảm dioxin của tế bào phụ thuộc sự đa hình của protein AIP. Một khác hoạt động của các gen được điều hòa bởi AhR phụ thuộc khác nhau vào sự biểu hiện của AIP. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu DNA từ các mẫu máu có hàm lượng dioxin cao, phân tích trình tự gen *AIP* nhằm xác định các biến đổi trên gen *AIP* ở những người có hàm lượng dioxin trong máu cao. Kết quả nghiên cứu chúng tôi phát hiện được 06 biến đổi trên các exon 1, 2, 4 và 5; 02 biến đổi trong vùng 5'UTR, 01 biến đổi trong vùng 3'UTR và 05 biến đổi trong vùng intron của gen *AIP*. Các biến đổi không đồng nghĩa có thể liên quan đến chức năng của protein AIP trong tương tác với AhR, dẫn đến ảnh hưởng tới vai trò của AhR trong đáp ứng dioxin. Một số biến đổi phát hiện trong nghiên cứu có thể là các đa hình gen *AIP* ở quần thể người Việt Nam. Xác định các biến đổi gen *AIP* là một bước quan trọng trong việc xác định sự thay đổi khả năng nhạy cảm của cơ thể với chất ô nhiễm môi trường, đặc biệt trong việc đánh giá nguy cơ sức khỏe con người liên quan đến sự phơi nhiễm các hợp chất giống dioxin

Từ khóa: Aryl hydrocarbon receptor (AhR), aryl hydrocarbon receptor- interacting protein (AIP), đa hình *AIP*, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD), dioxin

MỞ ĐẦU

Aryl hydrocarbon receptor (AhR) đóng vai trò trung gian cho tác động gây độc của các chất ô nhiễm môi trường bền vững như 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) (Denison, 2002; Nukaya *et al.*, 2010, Sorg, 2014). Trong tế bào chất, protein AhR hình thành phức hệ liên kết với các protein thành phần như HSP90 (heat shock protein), p23 và AIP (aryl hydrocarbon receptor-interacting protein) (Trivellin, Korbonits, 2011; Rowlands *et al.*, 2011; Quintana, 2013). Khi tiếp xúc với dioxin, phức hệ AhR được hoạt hóa, thay đổi cấu hình và vận chuyển vào trong nhân tế bào. Trong nhân, phức hệ AhR tương tác với protein ARNT (AhR nuclear translocator). Phức hệ AhR/ARNT liên kết với yếu tố đáp ứng dioxin (DRE) và hoạt động như một yếu tố phiên mã, điều hòa biểu hiện các gen tham gia vào các quá trình chuyển hóa các chất ngoại sinh, đáp ứng với chất độc, làm rối loạn sự biểu hiện của hàng loạt các gen tham gia vào quá trình điều khiển sự sinh trưởng của tế bào, cũng như các gen tham gia vào chu trình phân bào (Abel *et al.*,

2010; Igreja *et al.*, 2010; Yoshioka *et al.*, 2011; Quintana, 2013).

Sự nhạy cảm của tế bào với dioxin có liên quan tới protein liên kết với AhR như protein AIP (Rowlands *et al.*, 2011). AIP là một protein đi kèm đa chức năng, bao gồm cả điều hòa hoạt động phiên mã của gen mã hóa AhR. Các nghiên cứu đều chỉ ra rằng sự thiếu hoặc giảm hàm lượng AIP có tương quan với sự giảm biểu hiện của gen mã hóa AhR (Trivellin *et al.*, 2010; Yoshioka *et al.*, 2011). Nghiên cứu trên chuột xử lý dioxin cho thấy sự giảm hàm lượng protein AIP, dẫn đến loại trừ hoặc giảm nhiễm độc gan do dioxin. Điều đó cũng cho thấy protein AIP đóng vai trò quan trọng trong nhiễm độc dioxin qua trung gian AhR (Rowlands *et al.*, 2011; Nukaya *et al.*, 2010). Có nghiên cứu đã chứng minh sự biểu hiện của protein AIP trong tế bào gan là cần thiết để duy trì mức độ cao chức năng protein AhR trong tế bào gan ở động vật có vú và sự biểu hiện của protein AIP là cơ sở đối nhiễm độc gan do dioxin (Nukaya *et al.*, 2010). Trong nghiên cứu *in*

vivo, AIP được chứng minh đóng vai trò quan trọng trong phát triển sinh lý cơ thể và con đường chuyển hóa phụ thuộc AhR (Nukaya *et al.*, 2010). Nghiên cứu phát triển chuột mô hình thiếu protein AIP dẫn đến các vấn đề về tim mạch, chết phôi. Các thể đột biến protein AIP mất khả năng ức chế phân bào và không có khả năng liên kết với các protein thành phần (Igreja *et al.*, 2010). Rối loạn biểu hiện AIP cũng gây hậu quả có hại ở người. AIP hoạt động như là nhân tố áp chế khối u ở hầu hết các mô. Các đột biến gen mã hóa AIP liên quan tới bệnh u tuyến yên đã được xác định rõ (Tichomirowa *et al.*, 2011; Trevlin, 2010; Raitila *et al.*, 2010). Gần đây nghiên cứu ở người cho thấy sự giảm biểu hiện AIP có liên quan tới u tế bào ưa acid tiết hormon sinh trưởng (STH), u tuyến giáp và u tuyến thượng thận (Occhi *et al.*, 2010).

Gen *AIP* nằm trên nhiễm sắc thể số 11 (11q13) gồm 6 exon mã hóa protein AIP có 330 amino acid. Protein AIP có vùng tetratricopeptide repeat (TPR) điển hình và α -helix (α -7) cuối mở rộng. Protein AIP còn được gọi là ARA9 và XAP2 làm ổn định phức hợp của AHR gắn kết với phối tử (ligand), bảo vệ phức hợp AHR tự do trong bào tương. Sự xuất hiện một đa hình đơn amino acid tại vùng chức năng

chính trên protein AIP có thể ảnh hưởng đến tính nguyên vẹn của AhR hoặc sự truyền tín hiệu của AhR (Rowlands *et al.*, 2011). Tổng hợp các nghiên cứu trước đây thì hiện nay đã có trên 74 đa hình đơn nucleotide được xác định trong trình tự mã hóa gen AIP ở người. Chưa có nghiên cứu nào về đa hình gen AIP ở người có hàm lượng dioxin trong máu cao. Trong nghiên cứu này chúng tôi phân tích trình tự gen AIP nhằm phát hiện những biến đổi trên gen AIP ở những người có hàm lượng dioxin trong máu cao.

NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Nguyên liệu

Các mẫu máu của những người bị phơi nhiễm dioxin. Các đối tượng là những người có thời gian sống trong chiến tranh bị phơi nhiễm chất độc da cam/dioxin hoặc người dân cư trú gần sân bay Biên Hòa, có những trường hợp mắc một trong các bệnh thuộc danh mục các bệnh liên quan đến sự phơi nhiễm dioxin theo quyết định của Bộ y tế Việt Nam (Bảng 1). Các mẫu máu được xét nghiệm có hàm lượng 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) cao (≥ 10 ppt) tại Trung tâm Nhiệt đới Việt – Nga.

Bảng 1. Mẫu nghiên cứu.

STT	Tên mẫu	Thông tin về mẫu
1	Th122	Bệnh u lympho không Hodgkin
2	Hue1	Dioxin máu cao nhưng không có thông tin bệnh lý
3	Bvi5	Cơ thể dị dạng
4	Bvi7	Bệnh u biểu mô da mặt, có con bị dị dạng
5	BH25	Bệnh viêm dạ dày, đau khớp
6	Bh46	Con bị tật gai sống chẻ đôi
7	Bh49	Bình thường
8	Bh103	Bình thường
9	Bh172	Bệnh thần kinh ngoại biên, có con bị tâm thần

Phương pháp

Các mẫu máu nghiên cứu được tách chiết DNA bằng bộ kit GeneJet™ Genomic DNA Purification Kit của hãng Fermentas. Toàn bộ 6 exon của gen *AIP* được nhân lên bằng phương pháp PCR sử dụng các cặp mồi đặc hiệu được trình bày trong bảng 2.

Thành phần phản ứng PCR như sau: tổng thể tích 25 μ l bao gồm bao gồm 2,5 μ l Dream Taq Buffer 1x, 1 μ l mỗi mồi có nồng độ 10 pmol; 1 μ l

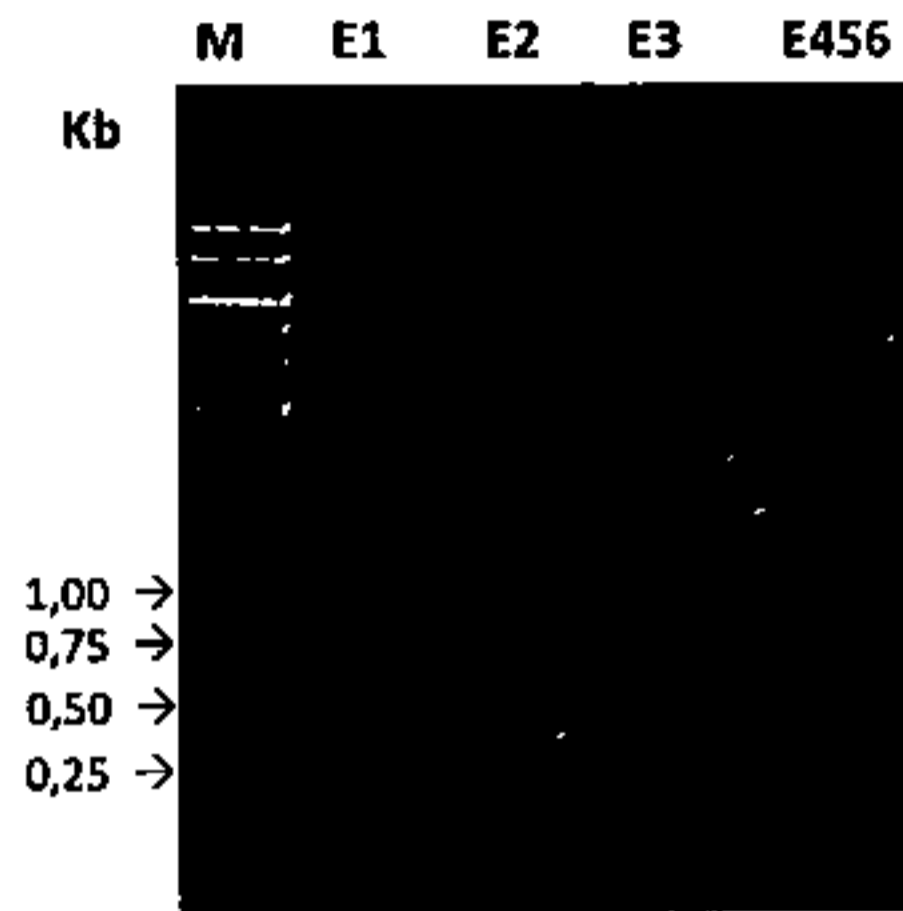
dNTP 10 mM, 0,3 μ l Dream Taq DNA polymerase 2U; 17,2 μ l nước 2 μ l DNA khuôn có nồng độ 25 ng/ μ l. Các exon 1,2 và 3 được nhân lên với chu trình nhiệt: 94°C: 3'; 30 chu kì (94°C: 1', 52°C: 30'', 72°C: 40''); 72°C: 7' và giữ mẫu ở 8°C. Exon 456 được nhân với chu trình nhiệt là 94°C: 3'; 30 chu kì (94°C: 1', 55°C: 30'', 72°C: 1'); 72°C: 10' và giữ mẫu ở 8°C. Sản phẩm PCR các exon của gen *AIP* sau đó được tiến hành tinh sạch bằng bộ GeneJet Gel Extraction Kit được hãng Fermentas cung cấp. Cuối

cùng, sản phẩm PCR tinh sạch được tiến hành đọc trình tự trực tiếp trên máy giải trình tự ABI 3100 Avant Genetic Analyser (Applied Biosystems, Hoa Kỳ). Kết quả đọc trình tự được phân tích trên phần mềm ExPasy 2.5 và BioEdit 7.0 để phát hiện các biến đổi. Trình tự so sánh là gen *AIP* của người được lấy từ Ensemble genome có số hiệu ENSG00000110711. Kết quả được so sánh với dữ liệu SNP trên NCBI dbSNP <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>.

Bảng 2. Trình tự các mồi nhân các exon gen *AIP*

Tên mồi	Trình tự 5' → 3'
AIP-1F	5'- CCCCAGACATTCCTAGGCT -3'
AIP-1R	5'- CAATCAGCGTCGAGTTCTGC -3'
AIP-2F	5'- GTGTAAGGTCAGGTGGTGTC -3'
AIP-2R	5'-GCAGTCTAGCAGAGGGTGGA -3'
AIP-3F	5'-TCCCAGTTGTCACTCTCTGG -3'
AIP-3R	5'-GCCCTCGCAGAGATCATGCT- 3'
AIP-456F	5'- GCTCTGCTGCTGGTGTGTGA -3'
AIP-456R	5'-ACACCAGAGCCTCAGAGCTG-3'

cho phản ứng PCR. Các cặp mồi được sử dụng là đặc hiệu để nhân 6 exon của gen *AIP*. Kết quả điện di kiểm tra trên gel agarose 0,8% cho thấy sản phẩm PCR thu được là đặc hiệu, băng hiện rõ ràng, không có dấu hiệu bị đứt gãy và có kích thước đúng so với dự kiến ban đầu.



Hình 1. Ảnh điện di sản phẩm nhân các exon gen *AIP*. M. DNA chuẩn; E1. Exon1; E2. Exon 2; E3. Exon3; E456. Đoạn sản phẩm chứa ba exon 4,5 và 6.

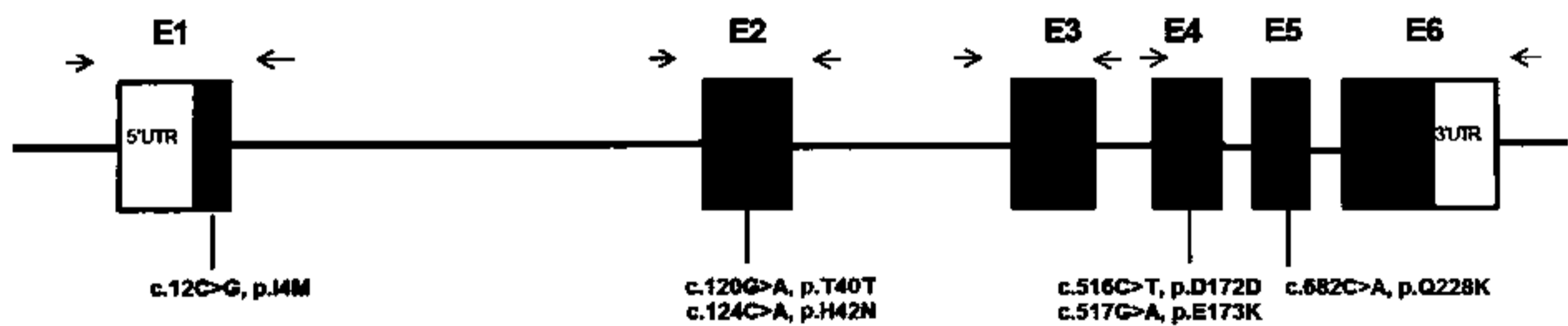
KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Tách chiết và nhân gen *AIP*

Sản phẩm DNA tổng số được tách chiết từ các mẫu máu nghiên cứu đạt độ tinh sạch và đủ làm khuôn

Phân tích các biến đổi trên gen *AIP*

Phân tích kết quả giải trình tự 6 exon gen *AIP* chúng tôi phát hiện thấy 6 biến đổi trên các exon 1, 2, 4 và 5; 02 biến đổi trong vùng 5'UTR, 01 biến đổi trong vùng 3'UTR. Ngoài ra còn thấy 05 biến đổi trong vùng intron.



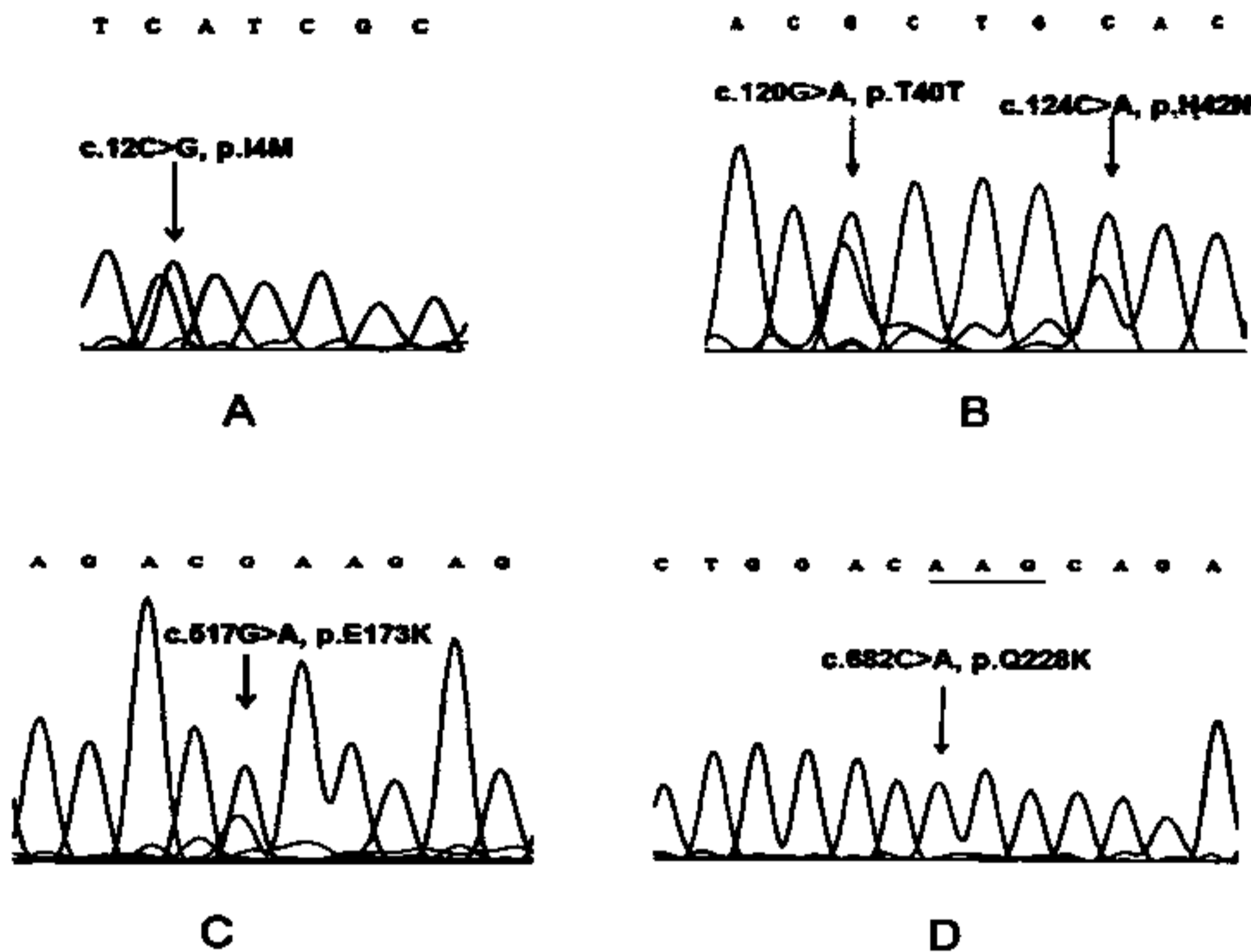
Hình 2 Sơ đồ cấu trúc gen *AIP* và vị trí biến đổi phát hiện trong nghiên cứu. E1, E2, E3, E4, E5, E6. Lần lượt là các exon 1, exon 2, exon 3, exon 4, exon 5 và exon 6, Mũi tên xuôi và ngược ở mỗi exon tương ứng phạm vi nhân các exon; Tại exon 1 có một biến đổi c.12C>G, p.I4M; Tại exon 2 có hai biến đổi c.120G>A, p.T40T và c.124C>A, p.H42N; Tại exon 4 có hai biến đổi c.516C>T, p.D172D và c.517G>A, p.E173K; Tại exon 5 có một biến đổi c.682C>A, p.Q228K.

Nghiên cứu trên exon 1 đã phát hiện được 01 biến đổi: c.12C>G, p.I4M. Theo số liệu SNP công bố trên NCBI (dbSNP <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>), đến nay đã có 11 điểm đa hình trên exon 1. Điểm biến đổi được phát hiện trong nghiên cứu này

được coi là mới (chưa được công bố trên dữ liệu SNP của NCBI cũng như trong các nghiên cứu trước), xuất hiện ở dạng dị hợp, trong một mẫu nghiên cứu (Bh25). Mẫu Bh25 là người bị phơi nhiễm dioxin, có hàm lượng dioxin trong máu tăng

cao, bị bệnh viêm dạ dày và đau khớp, hai bệnh này không nằm trong danh mục các bệnh có liên quan đến phơi nhiễm dioxin theo quyết định của Bộ y tế Việt Nam. Ngoài ra trong một mẫu nghiên cứu khác (Bh103) phát hiện thấy 02 điểm biến đổi nằm trong vùng 5'UTR: g.657G>T và g.662T>G. Trong các nghiên cứu đột biến gen *AIP* ở những bệnh nhân u tuyến yên, người ta đã phát hiện được một số đột biến trên exon 1. Đột biến xuất hiện ở cả bệnh nhân u tuyến yên rải rác (sporadic) và u tuyến yên gia đình (familial): c.40C>T, p.Q14X (Vierimaa *et al.*,

2006; Georgitsi *et al.*, 2007; Raitila *et al.*, 2007) và c.47G>A, p.R16H (Daily *et al.*, 2007; Cazabat *et al.*, 2007). Đột biến xuất hiện ở những người u tuyến yên gia đình: c.70G>T, p.E24X (Leontiou *et al.*, 2008; Gadelha *et al.*, 1999, 2000); và c.74_81delins7, p.L25PfsX130 (Pestell *et al.*, 1989; Igreja *et al.*, 2010). Một đột biến vô nghĩa phát hiện thấy ở bệnh nhân u tuyến yên rải rác: .64C>T, p.R22X (Barlier *et al.*, 2007). Các đột biến này không phát hiện thấy trong các mẫu nghiên cứu của chúng tôi.



Hình 3. Kết quả phân tích đoạn trình tự các exon có vị trí biến đổi. A Biến đổi phát hiện trên exon 1 là c.2C>G, p.I4M; B. Hai biến đổi phát hiện trên exon 2 bao gồm c.120G>A, p.T40T và c.124C>A, p.H42N; C. Biến đổi phát hiện trên exon 4 là c.517G>A, p.E173K; D. Một biến đổi phát hiện trên exon 5 là c.682C>A, p.Q228K.

Kết quả giải trình tự exon 2 cho thấy có 02 biến đổi, một biến đổi đồng nghĩa (synonymous) và một biến đổi sai nghĩa (non-synonymous), đều xuất hiện ở dạng dị hợp tử. Biến đổi đồng nghĩa: c.120G>A, p.T40T xuất hiện ở hầu hết các mẫu nghiên cứu (8/9 mẫu, trừ Bh46). Biến đổi này có ở cả hai nhóm người trong đối tượng nghiên cứu (bị bệnh và không bị bệnh liên quan đến phơi nhiễm dioxin theo quyết định của Bộ y tế Việt Nam), mặt khác biến đổi này chưa được công bố trên dữ liệu SNP (dữ liệu dbSNP <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/> công bố 12 điểm đa hình trên exon 2), nên đó cũng có thể là một điểm đa hình trên gen *AIP* ở quần thể người Việt Nam.

Một biến đổi sai nghĩa: c.124C>A, p.H42N có trong ba mẫu nghiên cứu (Bvi5, Bvi7, Bh103). Mẫu Bvi5 là người bị dị dạng, con của đối tượng nhiễm dioxin và Bvi7 là người bị u biểu mô da mặt, có con dị dạng. Biến đổi này cũng được coi là mới vì chưa được công bố trên dữ liệu SNP. Các biến đổi phát hiện thấy trên exon 2 trong nghiên cứu này không giống với các đột biến trên exon 2 ở những người bị u tuyến yên trong các nghiên cứu trước đây, đó là các đột biến: c.145G>A, p.V49M ở người u tuyến yên rải rác (Iwata *et al.*, 2007); c.241C>T, p.R81X ở người u tuyến yên gia đình (Leontiou *et al.*, 2008; Camelo *et al.*, 2004; Soares *et al.*, 2005; Teledo *et al.*,

2007) và đột biến c.249G>T, p G83AfsX15 ở người u tuyến yên gia đình (Igreja *et al.*, 2010).

Đối với exon 3 đến nay đã có 14 điểm đa hình trên được công bố trên dữ liệu SNP của NCBI (dbSNP <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>). Trong nghiên cứu này chúng tôi không tìm thấy biến đổi nào trong exon 3 ở tất cả các mẫu, tuy nhiên phát hiện thấy 02 biến đổi trong vùng intron giữa exon 2 và 3. Biến đổi g. 7126C>T có ở bốn mẫu (Th122, Bvi5, Bh103, Bh172), biến đổi g. 6782C>A có ở một mẫu (Th122). Trong đó mẫu Th122 thấy xuất hiện đồng thời cả hai biến đổi này. Trong các nghiên cứu đột gen AIP ở những bệnh nhân u tuyến yên, có bốn đột biến được phát hiện thấy trên exon 3: c.286-287delGT, p.V96PfsX32 và c.424C>T, p.Q142X ở người u tuyến yên gia đình (Daly *et al.*, 2007; Iwata *et al.*, 2007; Yamada *et al.*, 1997); c.308A>G, p.K103R và c.404delA, p.H135LfsX20 ở người u tuyến yên rải rác (Becker *et al.*, 2008; Cazabat *et al.*, 2007).

Kết quả giải trình tự exon 4 phát hiện được một biến đổi sai nghĩa c.517G>A, p.E173K có ở 6 mẫu nghiên cứu, bao gồm cả những người bị bệnh và không bị bệnh liên quan đến phơi nhiễm dioxin (Hue1, Bvi5, Bvi7, Bh25, Bh49, Bh172). Biến đổi đồng nghĩa c.516C>T, p.D172D được phát hiện ở duy nhất một mẫu Bh46, đây là người bị phơi nhiễm dioxin và có con bị tật gai sống chẻ đôi – tật nằm trong danh mục dị tật có liên quan đến phơi nhiễm dioxin theo quyết định của Bộ Y tế Việt Nam. Cả hai biến đổi này đều phù hợp là các điểm đa hình đã được công bố trong dữ liệu SNP của NCBI (rs2276020 và rs138902236). Ngoài ra qua phân tích trình tự exon 4 phát hiện thấy một biến đổi (g. 7547C>T) nằm trong vùng intron giữa exon 3 và 4. Biến đổi này thấy ở 2 mẫu nghiên cứu (Bvi5, Bvi7), đều là những người bị bệnh, dị dạng liên quan đến phơi nhiễm dioxin. Trong cả hai mẫu này có đồng thời cả điểm đa hình sai nghĩa c.517G>A, p. E173K.

Kết quả nghiên cứu exon 5 phát hiện được một biến đổi sai nghĩa c.682C>A, p.Q228K, biến đổi này thấy ở 5 mẫu nghiên cứu, bao gồm cả những người bị bệnh và không bị bệnh liên quan đến phơi nhiễm dioxin (Hue1, Bvi5, Bvi7, Bh25, Bh103). Biến đổi này phù hợp với điểm đa hình được công bố trên dữ liệu SNP của NCBI (rs641081). Điểm đa hình sai nghĩa này là khá phổ biến trong các nghiên cứu, bao gồm cả nhóm người Châu Á, đa hình có tần số cao ở chủng tộc người Mỹ Phi.

Đối với exon 6 chúng tôi không phát hiện thấy có biến đổi nào trong vùng mã hóa của exon 6. Một biến đổi (g. 8613G>C) được phát hiện trong exon 6

ở vùng 3'UTR, có ở hai mẫu nghiên cứu (Th122, Bvi5). Mẫu Bvi5 là người bị dị dạng, con của đối tượng nhiễm dioxin và Th122 là người bị u lympho không Hodgkin. Hai biến đổi (g. 8149 C>A và g.8255G>A) trong vùng intron giữa exon 5 và 6, có ở trong cùng một mẫu Bh46, là người bị phơi nhiễm dioxin và có con bị tật gai sống chẻ đôi – tật nằm trong danh mục dị tật có liên quan đến phơi nhiễm dioxin theo quyết định của Bộ Y tế Việt Nam. Theo các nghiên cứu trước đây đã phát hiện được 09 đột biến khác nhau trong vùng mã hóa của exon 6 ở những người bị u tuyến yên, bao gồm cả u tuyến yên gia đình và u tuyến yên rải rác (Ozfiat *et al.*, 2010).

KẾT LUẬN

Các biến đổi trong nghiên cứu được phát hiện trên gen AIP ở những người có hàm lượng dioxin trong máu cao, bị các bệnh, tật liên quan đến phơi nhiễm dioxin (theo quyết định của Bộ Y tế Việt Nam), chúng có thể ảnh hưởng đến chức năng của protein AIP trong tương tác với AhR. Mặt khác, các biến đổi trên AIP ở những người có hàm lượng dioxin trong máu cao nhưng lại không bị bệnh, dị dạng hay tật liên quan đến phơi nhiễm dioxin, phải chăng liên quan đến khả năng không nhạy cảm với dioxin của tế bào. Ngoài ra, các biến đổi mới trên gen AIP chưa được công bố trên dữ liệu SNP của NCBI, được phát hiện trong nghiên cứu này cũng có thể là các điểm đa hình ở quần thể người Việt Nam. Cần có những nghiên cứu sâu hơn về hậu quả chức năng của protein AIP lên con đường đáp ứng tín hiệu của AhR cũng như những nghiên cứu đánh giá đa hình gen AIP ở quần thể người Việt Nam.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này được hỗ trợ kinh phí từ đề tài dioxin, mã số KH-CN-33.06/11-15 và được tài trợ bởi Quỹ phát triển khoa học và công nghệ quốc gia (NAFOSTED) trong đề tài mã số 106-YS.02-2013.20.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Abel J, Haarmann-Sterrmann T (2010) An introduction to the molecular basics of The aryl hydrocarbon receptor biology. *Biol Chemist* 391: 1235-1248.
- Denison MS, Pandini A, Nagy SR, Baldwin EP, Bonati R (2002) Ligand binding and activation of the Ah receptor. *Chem Biol Interact* 141: 3-24.
- Georgitsi M, Karhu A, Visakorpi T, Vahteristo P, Launonen V, Aaltonen LA (2007) Mutation analysis of aryl hydrocarbon

receptor interacting protein (AIP) gene in colorectal, breast, prostate cancers. *Br J Cancer* 96: 352-356.

Guyot E, Chevallier A, Barouki R, Coumoul X (2013) The AhR twist: ligand-dependent AhR signaling and pharmaco-toxicological implications. *Drug discovery Today* 18: 479-486.

Igreja S, Chahal HS, King P, Bolger GB, Srirangalingam U, Chapple JP, Trivellin G, Gueorguiev M, Guegan K, Stal K, Khoo B, Kumar AV, Ellard S, Grossman AB, Korbonits M (2010) Characterization of aryl hydrocarbon receptor-interacting protein (AIP) mutation in familial isolate pituitary adenoma families. *Hum Mutat* 31: 950-960.

Nukaya M, Lin BC, Glover E, Moran SM, Kenedy GD, Bradfield CA (2010) The aryl hydrocarbon receptor-interacting protein (AIP) is required for dioxin-induced hepatotoxicity but not for the induction of the *Cyp1a1* and *Cyp1a2* genes. *The J Biol Chem* 285: 35599-35605.

Ozfirat Z, Korbonits M (2010) AIP gene and familial isolated pituitary adenomas. *Mol Cell Endocrinol* 326: 71-79.

Quintana FJ (2013) The aryl hydrocarbon receptor: a molecular pathway for the environmental control of the immune response. *Immunol* 138: 183-189.

Raitila A, Lehtonen HJ, Arola J, Heliövaara E, Ahlsten, Georgisti M, Jalako A, Peatau A, Aaltonen LA, Karhu A (2010) Mice with inactivation of aryl hydrocarbon receptor-interacting protein (AIP) display complete penetrance of pituitary adenomas with aberrant ARNT expression. *Am J Pathol* 177: 1969-1976.

Rowlands JC, Urban JD, Wikoff DS, Budinsky RA (2011) An evaluation of single nucleotide polymorphisms in the human aryl hydrocarbon receptor-interacting protein (AIP) gene. *Drug metab. Pharmacokinet* 26: 431-439.

Sorg O (2014) AhR signalling and dioxin toxicity. *Toxicol lett* 230: 225-233.

Trivellin G, Korbonits M (2011) AIP and its interacting partners. *J Endocrinol* 210: 137-155.

Yoshioka W, Peterson RE, Tohyama C (2011) Molecular targets that link dioxin exposure to toxicity phenotypes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 127: 96-101.

STUDY ON THE VARIATION OF *AIP* GENE IN PEOPLE WITH HIGH DIOXIN LEVEL IN BLOOD

Le Thi Kim Dung^{1,2,✉}, Nguyen Dang Ton², Dang Tien Truong¹, Nong Van Hai², Nguyen Huy Hoang²

¹Vietnam Military Medical University

²Institute of Genome Research, Vietnam Academy of Science and Technology

SUMMARY

Aryl hydrocarbon receptor (AHR) plays an important role in the toxic response of cells to environmental contaminants, including dioxin, especially 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo p-dioxin (TCDD). Dioxin effects on cells mainly through AHR receptor. In the cytoplasm, AHR protein forms a complex with component proteins including aryl hydrocarbon receptor-interacting protein (AIP). The dioxin sensitivity of cells due to polymorphisms in AIP protein. On the other hand, the activity of genes regulated by AHR dependent on the expression of AIP. We studied DNA from blood samples with high levels of dioxin, analysis AIP gene sequence to determine the change in the AIP gene in people with high levels of dioxin in their blood. In this study, we detected 06 changes in the exon 1,2,4 and 5; 02 changes in the 5'UTR, 01 change in the 3'UTR region and the 05 changes in the introns of the AIP gene. The non-synonymous changes may be related to the function of the protein AIP in interaction with AHR, leading to affect the role of AHR in response to dioxin. Some of the changes found in the study may be the AIP polymorphism in Vietnamese populations. Determine of the AIP polymorphism is an important step in determining the ability to change the body's sensitivity to environmental pollutants, especially in the context of evaluating human health risk related to exposure compounds like dioxin contamination.

Keywords: Aryl hydrocarbon receptor (AHR), aryl hydrocarbon receptor-interacting protein (AIP), AIP single nucleotide polymorphisms, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD), dioxin

✉ Author for correspondence. E-mail: dunghvqy@gmail.com