

• 系統編號	RC8704-0213		
• 計畫中文名稱	環境中氧化氮與亞硝基化合物之毒理學研究---子計畫 II：氧化氮基因毒性分子機制之探討(I)		
• 計畫英文名稱	Studies on the Molecular Mechanisms of Genotoxicity of Nitric Oxide (NO) (I/III)		
• 主管機關	行政院國家科學委員會	• 計畫編號	NSC86-2621-B038-002
• 執行機構	台北醫學院醫事技術系		
• 本期期間	8508 ~ 8607		
• 報告頁數	0 頁	• 使用語言	英文
• 研究人員	何元順 Ho, Yuan-Soon		
• 中文關鍵字	氧化氮；基因毒性；抗氧化劑；細胞凋亡；差異性展示		
• 英文關鍵字	Nitric oxide (NO)；Genotoxicity；Antioxidant；Apoptosis；Differential display		
• 中文摘要	<p>從許多資料可以得知,NO 可以攻擊細胞內核酸使其產生突變,並造成染色體異常。最近由我們的研究結果更證實了,NO 可以造成人類癌細胞計畫性死亡(Programmed Cell Death,簡稱,Apoptosis)。另一方面,我們的研究結果顯示抗氧化劑如(L-N-acetyl-cysteine, LNAC)可以有效抑制 NO 所造成的細胞 Apoptosis。幾乎同時,世界上許多研究學者,亦提出與我們相同的看法,而究竟是那些因子參與 NO 所誘發的細胞 Apoptosis 為現今科學家們所亟欲探討的課題。目前的我們的研究重點主要在幾方面;一為 NO 的基因毒性及其預防之道,其次為研究 NO 造成 Apoptosis 的細胞內基因變化情形。這些基因變化包括許多會促使 Apoptosis 發生的基因如 Bax、ICE、Bad 等,或是一些保護細胞免於死亡的基因如 Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-w 等。最近我們的研究報告更證實 NO 誘發 Apoptosis 的發生與許多細胞週期的基因調控有密切的相關性,(如 cyclin D3、p53、p21/WAF1/CIP1 等)。NO 造成細胞 Apoptosis 的分子機制,經我們研究結果證實,確與細胞內 P53 與 P21/WAF1/CIP1 的表現增強有關。我們的研究結果亦證實,Bax 基因會受到 NO 的刺激而活化,反之細胞內 bcl-2 與 cyclin-D3 基因的表現則會受到 NO 的作用而抑制。除此之外,我們先前的研究證明抗氧化劑如 L-N-acetyl-Cysteine(LNAC)會保護細胞免於受到自由基(NO)傷害而造成 Apoptosis。同時證明 LNAC 主要是藉由促使細胞內的 Glutathione,Bcl-2 蛋白量大幅提昇達到保護的效果。可見內生性抗氧化物質(如 Glutathione)在保護細胞免於受到過氧化傷害(Oxidative Stress)的確扮演相當重要的角色。本計畫建立一研究模式,此一模式可以幫助我們發現更多新的抗氧化物質。為了讓本項研究更加深入分子層級,我們已建立所謂「Differential display」技術,分析細胞內基因變化情形。結果亦發現經由 NO 處理之細胞確有某些基因變化是正常細胞所沒有的。因此本計畫希望將這些基因完整的分析和選殖,並進一步探討其在細胞內所扮演的角色。</p>		
• 英文摘要	In this study, human and rat cancer cells were used to investigate the expression of p53 and p21/WAF1/CIP1 and their association with apoptosis		

after NO exposure. It was found that NO induced nuclear accumulation of p53 protein in a dose- and time-dependent manner. The level of p53 protein was elevated by about five fold compared with mock-treated cells at 48h after NO (300 p.p.m.) exposure. The induction of p53 by NO was found by pulse-chase analysis to be mainly regulated by post-translational modification. The correlation between p53 status and apoptosis induced by NO in human cancer cells was also investigated in this study. We found that apoptosis was easily induced in cells containing wild-type p53 (Colo 205 and Hep G2) after NO exposure. The p21/WAF1/CIP1 protein was induced by NO in cells containing wild-type p53 (Hep G2) but not in cells without p53 (Hep 3B) or with mutated p53 (HT-29). Our results indicate that wild-type p53 and p21/WAF1/CIP1 expression are elevated in human cancer cells by exposure to NO and suggests that this may eventually promote cell apoptosis.