• 計畫中文名稱	異甜菊醇化學衍生物之微生物轉換及生物活性評估		
• 計畫英文名稱	Microbial Transformations and Biological Evaluation of Chemically Derived Isosteviol		
• 系統編號	PC9607-0596	• 研究性質	基礎研究
• 計畫編號	NSC96-2320-B038-013	• 研究方式	學術補助
• 主管機關	行政院國家科學委員會	• 研究期間	9608 ~ 9707
• 執行機構	臺北醫學大學藥學系(所)		
• 年度	96 年	• 研究經費	989 千元
• 研究領域	藥學		
• 研究人員	林淑娟		
• 中文關鍵字	微生物轉換; 異甜菊醇; 四環二類; 生物活性評估		
• 英文關鍵字	--		
• 中文摘要	Glucocorticoids 透過細胞內的 glucocorticoid receptor (GR)以發揮其生理功能。GR 爲轉錄調控者，在結合到 cognate ligand 後，會專一性佔據 genomic glucocorticoid response elements (GRE)，以調節鄰近基因。GR agonist 形成 complex 後結合併抑制 pro-inflammatory transcription factors，例如 nuclear factor-κB 及 activator protein-1，以達到其抗發炎作用。自從 1960 年以來，合成的類固醇化合物，例如 dexamethasone 及 prednisolone，已被用於慢性發炎疾病的治療，但由於這些藥物也會同時抑制其它 steroid receptors，以致於造成副作用的產生，因此研發具降低副作用產生之屬於 glucocorticoid receptor agonist 的有效抗發炎藥物爲目前積極尋找的目標。微生物轉換具有位置及立體選擇性，爲構造修飾有機化合物的一種重要工具，特別是天然物方面。異甜菊醇(isosteviol) 爲酸水解甜菊醣(stevioside) 所得的四環二化合物，由於其本身所具有的藥效、 構造特徵及來源易得，故爲藥物研發的一個好的模板分子。爲了延伸四環二 化合物的化學及生物多樣性，以及繼續尋找具有 glucocorticoid agonists 性質的四環二化合物與微生物酵素的反應性，未來三年將進行異甜菊醇化學衍生物之 微生物轉換與生物活性評估。預定未來三年的微生物轉換所需的各種受質將經由改變異甜菊醇的 D 環而製備，第一年受質之製備將延續目前正進行的 lactone 之微生物轉換研究，將異甜菊醇與 NH2OH 反應形成 oxime，接著再進行 Beckmann rearrangement，以形成具 lactam ring 的衍生物。另一方面，由於含 amine 的藥物一直是藥物研發的一個高優先目標，因此第二年的受質將先改變異甜菊醇結構中的 16-ketone 成 16-amino。爲了瞭解 16-ketone 是否爲活性之必需官能基，因此第三年的受質主要將先利用 Wolff-kishner reduction，將 16-ketone 除去；另外也將根據 bioisosterism 取代原理，利用 Witting reaction 及與 Lawesson』s reagent 進行 thionation，將 C=O 各別改變爲 C=C 及 C=S。這些經由化學衍生的 ent-beyeranes 將分別於各年進行微生物轉換，各年所分離的化合物		

	將進一步用於 GRE (Glucocorticoid-responsive elements)-mediated luciferase reporter assay，以得到 potential GR agonists 及建立構造、活性之間的關係，所得結果除了用於探討微生物酵素對具 ent-beyerane 骨架之化合物的反應性及生物活性評估外，也將用於作用機轉與其它藥理及毒理方面之研究。
• 英文摘要	查無英文摘要