

• 計畫中文名稱	Propofol 調控肝臟細胞細胞支架聚合和 P450 2B6 基因表現之研究(I)		
• 計畫英文名稱	Regulatory Effects of Propofol on Hepatocyte Cytoskeleton Polymerization and P450 2B1 Gene Expression (I)		
• 系統編號	PC9408-0426	• 研究性質	基礎研究
• 計畫編號	NSC94-2314-B038-019	• 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	9408 ~ 9507
• 執行機構	台北醫學院醫學系麻醉科		
• 年度	94 年	• 研究經費	857 千元
• 研究領域	臨床醫學類, 生物技術		
• 研究人員	陳大樑		
• 中文關鍵字	Propofol ; 肝臟細胞 ; 細胞支架 ; 共軛焦顯微鏡 ; 細胞色素 P450 表現		
• 英文關鍵字	--		
• 中文摘要	<p>麻醉藥物的代謝主要是靠肝臟細胞色素 P450 單氧酵素系統(Cytochrome P450 monooxygenase system) 的多種同型酵素(Isozymes) 對於受質(Substrates) 之特異性 (Specificity) 結合關係, 進行各種化學分解反應, 以達到活化(Activation) 或去活化 (Inactivation) 的酵素功能。Propofol (此為學名; 結構名為 2,6-雙異丙烷酚; 商品名為 Diprivan) 為一油溶性製劑之靜脈麻醉劑, 目前廣泛使用於麻醉誘導, 以及持續性維持麻醉之用。其藥物動力學有諸多優點, 包括高脂溶性, 廣泛再分佈於各組織, 及其可預期之作用和藥效時間, 使得它普遍地被使用於各種手術, 並可配合不同長短時間的需求。Propofol 主要的代謝產物, 是形成去活化之葡萄糖.酸(glucuronide) 結合物, 及其相對之對苯三醇化物(quinol) (2,6- 雙異丙烷酚-1.4-對苯三醇), 而所依賴之代謝酵素, 即是細胞色素 P450 單氧酵素系統。如有其他需要靠此酵素群代謝之臨床藥物或外來物, 同時給予病患時, 則理論上無可避免地將會與 Propofol 產生藥物動力學上之干擾。過去數年來, 本研究室持續對於細胞色素 P450 的代謝功能及麻醉藥物 propofol 的交互作用, 進行動物及人類肝、腎細胞之研究, 使用酵素學(Enzymology) 及生化的方法探討藥理學的領域。在人類肝臟中, 細胞色素 P450 2B6 已被證實是主要代謝 propofol 成 4-OH-propofol 的同型酵素。而本實驗室亦進一步證實在大鼠(rat)肝臟中, 細胞色素 P450 2B1/2 是主要參與代謝 propofol 成 4-OH-propofol 的同型酵素。細胞色素 P450 酵素群對於外來物及麻醉藥物的代謝, 主要是在細胞質的內質網(Endoplasmic reticulum, ER) 進行, 然而外來物與藥物是藉由何種路徑及方式, 由細胞膜傳送至內質網中的酵素進行代謝, 以及與其他胞器, 如高基氏體(Golgi apparatus) 甚至與細胞核膜之間, 細胞支架(Cytoskeleton) 的運送和扮演的角色, 尚不清楚。近來一些研究發現, 當細胞支架受到調控後, 會影響特定基因 包括細胞色素 P450 的表現, 且此一調控機轉和 glucocorticoid receptor (GR)、constitutive androstane receptor (CAR)</p>		

或 pregnane X receptor (PXR)的活化有關。本實驗室先期的研究結果亦發現，propofol 能調控肝臟細胞的 F-actin polymerization 。所以，propofol 可能經由調控細胞支架而去影響 P450 基因的表現。近幾年由於共軛焦及雙光子雷射掃瞄顯微鏡(Confocal and/or two-photon laser scanning microscopy) 的發展，對活細胞的觀察拓展了嶄新的視野。本研究計劃嘗試以此開創性的研究方法，探討在肝細胞培養系統中，1)細胞支架於細胞色素 P450 代謝 propofol 過程中可能扮演之角色；2) propofol 對於肝臟細胞細胞支架可能造成的調控作用；3)細胞支架受到調控後，對於細胞色素 P450 基因表現的影響。藉此研究以釐清在肝臟細胞中，propofol 與細胞支架及細胞色素 P450 間可能產生的交互作用。本計畫為三年期之連續研究計畫，以人類肝臟細胞株和初代培養(primary culture)的小鼠肝臟細胞為研究模式，第一年將在各種干擾細胞支架運送的藥理模式下，以共軛焦顯微鏡觀察肝細胞 P450 酵素進行 in situ metabolism 產生之螢光產物的動態變化，用以評估細胞支架的運送功能，對細胞色素 P450 代謝 propofol 可能扮演的角色。第二年則是以共軛焦顯微鏡法探討 propofol 對細胞支架組成分子 F-actin 和 microtubule 聚合(polymerization)作用的影響，並以分子生物分析技術研究其可能的作用機轉，包括 α -, β -actin 和 tubulin 的基因表現探討。第三年則是研究細胞支架受到調控後，是否會經由活化 glucocorticoid receptor (GR) 路徑，而進一步活化轉錄因子 constitutive androstane receptor (CAR)或 pregnane X receptor (PXR)，以誘導細胞色素 P450 2B6 基因的表現。

• 英文摘要

查無英文摘要