

담도폐색 흰쥐에서 Phenobarbital과 Cholic Acid 투여가 Hepatic Microsomal Cytochrome P-450과 2-AAF의 Hydroxylation에 미치는 영향

이화여자대학교 의과대학 생화학교실

김복희 · 홍영숙 · 성낙응

=Abstract=

The Effects of Phenobarbital or Cholic Acid on Hepatic Microsomal Cytochrome P-450 and Hydroxylation of 2-AAF in Cholestatic Rats

B. H. Kim, Y. S. Hong, and N. E. Sung

Department of Biochemistry, College of Medicine, Ewha Womans University

In cholestatic rats, effects of phenobarbital or cholic acid on hepatic microsomal cytochrome P-450 and b_5 were investigated. The total contents of both cytochrome P-450 and cytochrome b_5 were decreased after bile duct ligation and the administration of estradiol. When cholic acid or phenobarbital was administrated in cholestatic rats, the decrease of cytochrome P-450 was prevented.

The effects of cholic acid or phenobarbital on both ring-hydroxylation and N-hydroxylation of AAF in cholestatic rat hepatic microsomal fraction were studied. N-hydroxylation of AAF in bile duct ligated rat liver microsomes was reduced by 34%, but ring-hydroxylation was increased by 51%. In estradiol administrated rat, both ring-hydroxylation and N-hydroxylation of AAF was increased by 20 to 25%. In cholic acid administration, both ring-hydroxylation and N-hydroxylation was increased by about 10%. N-hydroxylation of AAF in phenobarbital treated rats was reduced more than ring-hydroxylation. When cholic acid was administrated simultaneously with bile duct ligation, N-hydroxylation was reduced compared to the bile duct ligated group. Estradiol treated group which administrated with cholic acid or phenobarbital exhibited inhibitory effects of N-hydroxylation.

서 론

간조직 *microsome* 내에는 mixed function oxidase 또는 monooxygenase 라고 부르는 중요한 산화효소군이 존재한다. 그리고 이들은 많은 물질의 대사과정에서 전자 전달체로 작용하며 이들 효소군에는 cytochrome P-450이라는 중요한 구성성분이 함유되어 있다(Gillette 1971; Goodman and Gilman 1980). 그러므로 각종 간

질환이 있을 때는 cytochrome P-450을 포함하는 이 효소계의 활성이 저하되고, 각종 약물, 스테로이드 화합물 및 지방산 등에 대한 대사장애를 동반하게 된다(Mackinnon and Simon 1975). 한편 담즙저류는 거의 모든 간질환에서 나타나며 이때 약물대사가 저하되는 데, 그 이전에 관하여는 많은 연구가 진행되고 있다. 즉 담즙저류가 있을 때는 간세포내에 bile salts가 정체되므로 간세포가 손상되며 *microsome* 내 약물대사효소의 활성도가 저하된다고 하였다(McLuen and Fouts

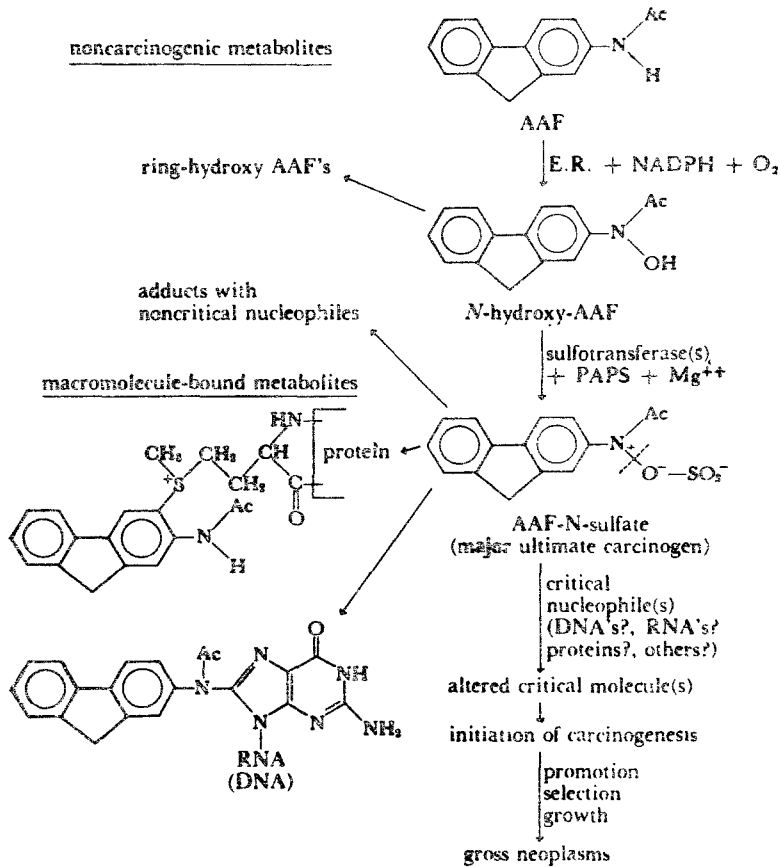


Fig. 1. Activation of 2-acetylaminofluorene, Source: Heidelberger (1975).

1961; Greim, Trülsch, Roboz, Dressler, Czygan, Hutterer, Schaffner, and Popper 1972), 한편 Mackinnon과 Simon (1974)은 double isotope method로 담도폐색 후 cytochrome p-450 apoprotein의 합성속도와 파괴속도를 비교한 바 담즙저류 때 동반되는 cytochrome p-450의 감소는 hemoprotein의 파괴에 의한다고 보다는 상대적인 합성율의 저하에 기인한다고 보고하였다. 또한 Dehlinger와 Simke (1972)는 담도폐색 또는 ethinyl estradiol 투여로 인한 담즙저류와 그때 나타나는 cytochrome p-450의 감소는 microsome내 효소유도물질인 phenobarbital이나 3-methylcholanthrene을 투여함으로써 막을 수 있다고 하였다.

한편 2-acetylaminofluorene (이하 AAF라고 약칭함)은 guinea pig를 제외한 흰쥐, 생쥐, hamster, 및 가토 등의 동물에서 간암을 일으키는 물질이라는 것이 밝혀졌다. 그림 1에서 보는 바와 같이 AAF의 hydroxylation은 간조직 microsome 내에 있는 cytochrome p-450 dependent mixed function oxidase system에 의

하여 이루어 지는데 (Gutmann and Bell 1977; Thorgerirson, Jellow, Sasame, Green, and Mitchell 1973), ring-hydroxy-lation은 비활성화 과정이며 N-hydroxylation은 활성화 과정이다 (Miller, Miller, and Hartmann 1961).

본 실험에서는 담도를 폐색하거나 estradiol 투여로 담즙저류를 일으키고 동시에 cholic acid 또는 phenobarbital을 투여한 후 cytochrome p-450과 cytochrome b₅의 함량을 측정하였다. 또한 AAF를 사용하여 시험관 내에서 그 대사과정을 살펴봄으로써 담즙저류와 함께 cholic acid 또는 phenobarbital 투여에 따른 발암물질 대사의 변화를 관찰하였으며 흥미있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

실험재료 및 방법

A. 실험에 사용한 시약

Cholic acid는 Nakarai chemicals, Phenobarbital은

Elkins-Sinn,

Estradiol benzoate 는 Hankook Vet. Med. Co., [9-¹⁴C] AAF (Sp. activity 40 mci/mmol) 은 New England Nuclear Corp.,

NADPH (reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) 는 Boehringer Mannheim Biochemicals,

Bovine serum albumin 은 Sigma Co. 를 사용하였으며 그외에 시약은 reagent grade 를 사용하였다.

B. 실험동물 및 실험군

전 실험을 통하여 체중 150g 내외의 웅성 흰쥐 (wis-tar strain) 를 사용하였으며 각 실험군은 5마리의 흰쥐를 사용하였다.

제 1 실험군 : 대조군으로 체중 kg 당 10ml 의 생리적 식염수를 대퇴정맥에 주사하고 3일간 사육하였다.

제 2 실험군 : 가벼운 ether 마취하에 상복부 정중절개에 의하여 담도폐색을 한 후 3일간 사육하였다.

제 3 실험군 : Estradiol benzoate (5mg/kg/day in propylene glycol) 를 5일 동안 대퇴부에 피하주사하였다 (Mackinnon, Sutherland, and Simon 1978).

제 4 실험군 : 체중 kg 당 10ml 의 0.5 mM cholic acid 를 대퇴정맥에 주사하고 3일간 사육하였다 (최금자, 홍영숙, 성낙웅 1980).

제 5 실험군 : Phenobarbital (80mg/kg/day in 0.9% saline) 을 복강내로 5일간 주사 하였다 (Mackinnon, Sutherland, and Simon 1978).

제 6 실험군 : 가벼운 ether 마취 하에서 상복부 정중절개에 의하여 담도를 폐색한 후 kg 당 10ml 의 0.5 mM cholic acid 를 대퇴정맥에 주사하였다.

제 7 실험군 : 상기 제 3 실험군과 제 4 실험군에서의 처치를 복합 시행하였다.

제 8 실험군 : 상기 제 3 실험군과 제 5 실험군에서의 처치를 복합시행하였다.

이상의 실험동물들 12시간 금식시킨후 가벼운 ether 마취하에서 간을 절제하였다.

C. Microsome 의 분리 방법

절제한 간조직을 Potter Elvehjem homogenizer 를 사용하여 0.25M sucrose 용액으로 25% 균질용액을 만들었다. 이를 냉동원칙기 (Damon/Model ice B-20A) 로 8,000g 에서 20분간 원심분리하고 이의 상층액을 다시 8,000g 에서 10분간 원심분리하여 핵과 mitochondria 층을 제거 하였다. 이 상층액을 다시 105,000g 에서 1시간 동안 초원심분리기 (Beckman/Model L₅-50) 로 원심분리하여 microsome 을 분리하였고 1g/ml 되게 0.25 M sucrose 로 균질용액을 만들었다.

D. Cytochrome p-450 및 b₅ 측정방법

Microsomal cytochrome p-450 측정은 Omura 와 Sato (1964) 의 방법으로 하였다. 즉 cytochrome p-450 의 carbon monoxide-reduced complex 에 대한 흡광도를 Varian SP-624 spectrophotometer 를 사용하여 490nm 와 450nm 사이에서 읽었으며, 이때 molar extinction coefficient 는 91mM⁻¹cm⁻¹ 로 하였다.

Cytochrome b₅ 는 Smuckler, Arrhenius 와 Hulton (1967) 의 방법으로 측정하였다. 즉 cytochrome b₅ 의 환원형과 산화형사이에 흡광도의 차이를 404와 409nm 사이에서 읽었으며, 91mM⁻¹Cm⁻¹ 의 extinction coefficient 를 사용하였다.

E. 단백질 측정방법

단백질 함량은 Lowry 등의 방법 (Lowry Rosebrough, Farr, and Randall 1951) 으로 발색하여 spectronic 20 (Bauch and Lomb) 를 사용하여 700nm 에서 흡광도를 측정하여 비색정량하였다. 표준액으로 bovine serum albumin 을 사용하였다.

F. Ring-과 N-hydroxy AAF 의 측정방법

AAF 의 ring 과 N-hydroxylation 을 위한 incubation medium 으로 50 mM HEPES buffer (pH 7.8), 0.1 mM [9-¹⁴C] AAF, 2mM NADPH 및 microsomal fraction 을 넣어 37°C 에서 30분간 incubation 하였다 (표 1). Incubation 후에 hydroxylation 된 대사물을 ethyl ether 를 사용하여 추출하고 ring 과 N-hydroxy AAF 는 cyclohexane:t-butanol:acetic acid:H₂O 가 18 : 2 : 2 : 1 인 용매를 사용하여 paper chromatography 로 분리하고 liquid scintillation counter (packard B2450) 로 radioactivity 를 측정 정량하였다.

Table 1. Incubation medium for AAF hydroxylation

	mM
HEPES buffer, pH 7.8	50
NADPH	2
AAF containing 0.2 uci (9- ¹⁴ C-AAF)	0.1
Various microsomal fractions as indicated water to a final volume of 1.0ml	

Incubated in air for 30 min at 37°C

실험 성적

A. 담도폐색 흰쥐에서 phenobarbital 과 cholic acid 가 hepatic microsomal cytochrome p-450 과 b₅ 의 함량

에 미치는 영향

담도를 폐색하고 cholic acid를 투여한 후 간조직 microsome내 cytochrome p-450과 cytochrome b₅ 함량의 변화는 표 2와 같다. 대조군의 cytochrome p-450과 cytochrome b₅는 3.92±0.381nmoles, 0.11±0.005 nmoles인데 비하여 담도폐색군에서는 각각 2.09±0.365nmoles, 0.04±0.006nmoles로 의의있게 감소되었다(p<0.01). 그러나 cholic acid만을 투여한 군의 cytochrome p-450과 cytochrome b₅는 6.35±0.456nmoles, 0.14±0.011nmoles로 대조군에 비하여 의의있게 증가되었다(p<0.01). 그리고 담도폐색과 동시에 cholic acid를 투여한 군에서 cytochrome p-450과 cytochrome b₅는 3.06±0.238nmoles, 0.07±0.014nmoles로 대조군보다는 적은 양이지만 담도폐색군에 비하여 의의있게 증가되었다(p<0.01).

Estradiol과 같이 cholic acid 또는 phenobarbital을

Table 2. Effects of bile duct ligation and cholic acid on total hepatic cytochrome P-450 and cytochrome b₅

Group	Cytochrome P-450 (nmoles/mg protein)	Cytochrome b ₅ (nmoles/mg protein)
Control	3.92±0.381	0.11±0.005
Bile duct ligation	2.09±0.365 ^a	0.04±0.006 ^a
Cholic acid	6.35±0.456 ^a	0.14±0.011 ^a
Bile duct ligation plus cholic acid	3.06±0.238 ^b	0.07±0.014 ^b

Each value represents mean±S.D. of 5 experiments.

^aSignificantly different from control value. p<0.01

^bSignificantly different from bile duct ligation. p<0.01

Table 3. Effects of estradiol and cholic acid or phenobarbital on total hepatic cytochrome P-450 and cytochrome b₅

Group	Cytochrome P-450 (nmoles/mg protein)	Cytochrome b ₅ (nmoles/mg protein)
Control	4.42±0.401	0.15±0.008
Estradiol	3.21±0.256 ^b	0.13±0.011 ^b
Phenobarbital	16.63±0.826 ^a	0.18±0.016
Estradiol plus cholic acid	8.70±0.162	0.14±0.007
Estradiol plus phenobarbital	15.86±0.949 ^a	0.17±0.012 ^a

Each value represents mean±S.D. of 5 experiments.

^aSignificantly different from control value. p<0.001

^bSignificantly different from control value. p<0.05

투여했을 때 간조직 microsome내 cytochrome p-450과 cytochrome b₅ 함량의 변화는 표 3과 같다. 대조군에서 cytochrome p-450과 cytochrome b₅는 각각 4.42±0.401nmoles, 0.15±0.008 nmoles였으며, estradiol투여로 담즙저류가 있을 때 cytochrome p-450과 cytochrome b₅는 각각 3.21±0.256nmoles, 0.13±0.011nmoles로 대조군에 비하여 감소되었다(p<0.05). 그러나 microsme내 효소 유도물질인 phenobarbital을 투여하면 각각 16.63±0.826nmoles, 0.18±0.016 nmoles로 의의있게 증가되었다(p<0.001). 또한 estradiol를 투여한 동물에 phenobarbital 또는 cholic acid를 투여한 군에서 cytochrome p-450은 각각 15.86±0.949nmoles, 8.70±0.102nmoles이었고, cytochrome b₅는 0.17±0.012nmoles, 0.14±0.007nmoles로써 estradiol만을 투여한 군에 비하여 의의 있게 증가되었다(p<0.01). 이상의 결과에서 담도폐색을 하거나 estradiol을 투여한 동물에 cholic acid 또는 phenobarbital을 투여하면 cytochrome p-450과 cytochrome b₅가 감소되지 않고 증가 됨을 볼 수 있었다.

B. 담도폐색 흰쥐에서 phenobarbital과 cholic acid가 AAF의 hydroxylation에 미치는 영향

담도폐색을 하고 cholic acid를 투여한 후 AAF의 ring-hydroxylation과 N-hydroxylation의 변화는 표 4와 같다. 담도폐색군에서 ring-hydroxy AAF는 1.06±0.026 nmoles, N-hydroxy AAF는 0.44±0.065 nmoles로 대조군에 비하여 ring-hydroxylation은 51%가 증가되었으나 N-hydroxylation은 34%가 감소하였다(p<0.001). 그러나 cholic acid투여시는 ring-hydroxy AAF와 N-hydroxy AAF가 각각 0.78±0.019 nmoles, 0.74±0.076 nmoles로 약 10% 증가되었다. 담도폐색을 하고 cholic acid를 투여한 군에서는 ring-hydroxy AAF와 N-hydroxy AAF가 0.54±0.025nmole, 0.62±0.064 nmoles로 담도폐색군에 비해서 ring-hydroxy AAF는 51%가 감소되었고 N-hydroxy AAF는 40%가 증가되었다.

한편 estradiol을 투여한 동물에 cholic acid 또는 phenobarbital을 투여한 군에서 AAF hydroxylation과정의 변화는 표 5와 같다. Estradiol 투여군에서는 ring-hydroxy AAF와 N-hydroxy AAF가 각각 0.84±0.043 nmoles 0.84±0.055 nmoles로 20~25%가 증가되었다(p<0.001). Estradiol과 cholic acid 또는 phenobarbital을 투여한 군에서 ring-hydroxy AAF의 변화는 의의가 없었으나, N-hydroxy AAF는 각각 0.75±0.111 nmoles, 0.59±0.153 nmoles로 estradiol만을

Table 4. Effects of bile duct ligation and cholic acid on AAF hydroxylation in rat liver microsomes

Group	nmoles formed/30 min/mg protein	
	Ring-hydroxy AAF(%)	N-hydroxy AAF(%)
Control	0.70±0.045 (100)	0.67±0.080 (100)
Bile duct ligation	1.06±0.026 ^a (151)	0.44±0.065 ^a (66)
Cholic acid	0.78±0.019 ^a (111)	0.74±0.076 (110)
Bile duct ligation plus cholic acid	0.54±0.025 ^a (77)	0.62±0.064 ^{b,c} (92)

Each value represents mean±S.D. of 5 experiments.

^aSignificantly different from control value. p<0.001

^bSignificantly different from control value. p<0.05

^cSignificantly different from bile duct ligation. p<0.001

Table 5. Effects of estradiol and cholic acid or phenobarbital on AAF hydroxylation in rat liver microsomes

Group	nmoles formed/30 min/mg protein	
	Ring-hydroxy AAF(%)	N-hydroxy AAF(%)
Control	0.70±0.045 (100)	0.67±0.080 (100)
Estradiol	0.84±0.043 ^a (120)	0.84±0.055 ^a (125)
Cholic acid	0.78±0.019 ^a (111)	0.71±0.076 ^b (110)
Phenobarbital	0.49±0.062 ^a (70)	0.25±0.032 ^a (38)
Estradiol plus cholic acid	0.86±0.085 ^a (123)	0.75±0.111 ^d (112)
Estradiol plus phenobarbital	0.82±0.236 ^a (118)	0.59±0.153 ^{b,c} (88)

Each value represents mean±S.D. of 5 experiments.

^aSignificantly different from control value. p<0.001

^bSignificantly different from control value. p<0.05

^cSignificantly different from estradiol. p<0.001

^dSignificantly different from estradiol. p<0.01

투여한 군에 비하여 11~30% 감소하였다(p<0.01).

총괄 및 고찰

A. 담도폐색 흰쥐에서 phenobarbital과 cholic acid가 hepatic microsomal cytochrome P-450과 cytochrome b₅의 함량에 미치는 영향:

1) 담즙저류가 있을 때: 표 2 및 표 3에서 보는 바와 같이 흰쥐에서 담도폐색을 하거나 estradiol을 투여하여 담즙저류가 생겼을 때 cytochrome P-450의 함량이 각각 47%, 28% 감소되었으며, cytochrome b₅도 역시 63%, 11%가 감소되었다. 한편 Mackinnon과 Simon(1975)도 담도폐색 또는 estradiol을 투여하였을 때 cytochrome P-450이 각각 56%, 38%, cytochrome b₅는 54%, 41%가 감소됨을 보고한 바 있다. 이와같은 결과로 미루어 estradiol을 투여하였을 때 보다는 담도폐색을 하였을 때 hemoprotein이 더욱 감소됨을 알 수가 있었다. 이와같이 담즙이 저류되었을 때 이

효소계의 활성이 감소하는 것은 hemoprotein의 파괴가 증가하기보다는 합성율의 저하에 기인하는 것이라고 한다(Mackinnon and Simon 1974; Mackinnon, Sutherland, and Simon 1978),

2) Cholic acid를 투여하였을 때: 표 2에서 보는 바와 같이 cholic acid를 투여하였을 때는 cytochrome P-450과 cytochrome b₅의 함량이 각각 62%, 27%가 증가되었다. 이러한 결과는 cholic acid가 microsome내 효소유도물질로 작용할 수 있음을 알려 주었다.

3) Phenobarbital을 투여하였을 때: 표 3에서 보는 바와 같이 phenobarbital을 투여 하였을 때는 cytochrome P-450이 약 280% 증가되었고 cytochrome b₅는 21% 증가되었다. 한편 Mackinnon과 Simon(1975)은 phenobarbital 투여시 cytochrome P-450은 140%, cytochrome b₅는 24%의 증가를 보였다고 하였다. 이러한 결과들은 phenobarbital은 cytochrome b₅보다는 cytochrome P-450에 특이성있게 유도작용을 나타냄을 의미한다고 생각한다.

4) 담도폐색 흰쥐에 cholic acid 또는 phenobarbital 을 투여하였을 때 : 표 2 및 표 3에서 보는 바와 같이 담즙저류된 흰쥐에 cholic acid 또는 phenobarbital 을 투여하면 담도폐색이나 estradiol 을 투여하여 발생시킨 담즙저류 때 나타나는 cytochrome P-450과 cytochrome b₅의 감소를 어느정도 막을 수가 있었다. 이점에 대하여는 Mackinnon, Sutherland 와 Simon(1978)도 담도폐색과 동시에 methylcholanthrene 또는 phenobarbital 같은 물질을 투여한 결과 cytochrome P-450의 함량이 정상수준으로 되돌아 감을 보코한 바있다.

B. 담도폐색 흰쥐에서 phenobarbital 과 cholic acid 가 AAF의 hydroxylation에 미치는 영향 :

담즙저류가 있을 때 cholic acid 또는 phenobarbital 을 투여할 경우 담즙저류시에 나타나는 cytochrome P-450과 cytochrome b₅의 감소가 어느정도 억제된다. 그리고 이와 같은 cytochrome P-450 함량의 변화는 발암원인 AAF의 hydroxylation 과정에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다(Kaplan, Gutmann, and Emory 1978; Matsushima, Grantham, Weisburger and Weisburger 1972; Thorgeirsson, Atlas, Boobis, and Felton 1979), 그러나 AAF의 hydroxylation 과정에 담즙저류 및 cholic acid가 미치는 영향에 대한 것은 아직 보고된 바 없으므로 그 관계를 살펴보는 것은 의의있는 것으로 사료되어 본 실험에서 그 결과를 관찰하였다.

1) 담즙저류가 있을 때 : 표 4 및 표 5에서 보는 바와 같이 AAF의 hydroxylation 과정은 담도폐색후에 ring-hydroxylation 은 51%가 증가되었으나 N-hydroxylation 은 34% 감소되었다. 즉 심한 cholestasis에서는 AAF의 N-hydroxylation이 저해받는 것을 의미한다. 그러나 estradiol 을 투여하였을 때는 ring-hydroxylation 과 N-hydroxylation 이 모두 20~25% 증가되었다. 이러한 결과로 미루어보아 경미한 cholestasis에서는 약물대사 과정이 큰 영향을 받지 않는 것을 알 수가 있었다.

2) Cholic acid 을 투여하였을 때 : 표 4에서 보는 바와 같이 cholic acid 만을 투여한 군에서는 ring-hydroxylation 과 N-hydroxylation 이 약 10% 증가되었다. 이는 cholic acid 의 투여로 약물대사 효소는 유도되었으나 약물대사 과정에는 별다른 영향을 못 미친다는 것을 알려 주었다.

3) Phenobarbital 을 투여하였을 때 : 표 5에서 보는 바와 같이 phenobarbital 을 투여한 군에서는 ring-hydroxylation 은 30%, N-hydroxylation 은 62%가 감소되었다. 한편 Hara, Kawjiri, Gotoh 와 Togashira (1981)는 methylcholanthrene 과 phenobarbital 을 투여한 흰

쥐의 간조직 microsome내 cytochrome P-450을 분리하여 AAF의 대사과정에 대한 이들의 역할을 연구한 결과 phenobarbital에 의하여 유도된 것보다 methylcholanthrene 투여로 유도된 cytochrome P-450이 AAF의 hydroxylation 과정을 증가시킴을 보고하였다. 이러한 결과로써 phenobarbital 은 효소유도 물질로 cytochrome P-450의 양을 증가시키기는 하지만 증가된 cytochrome P-450 apoproteins은 AAF의 hydroxylation 과정에서는 비특이성인 것을 알 수가 있었다.

4) 담도폐색 흰쥐에 cholic acid 또는 phenobarbital 을 투여하였을 때 : 표 4에서 보는 바와 같이 담도폐색과 동시에 cholic acid 를 투여하면 담도폐색만 한 군에 비하여 ring-hydroxylation 은 감소하였으나 N-hydroxylation 은 증가되었다. 그러나 대조군에 비하여는 모두 10~20% 감소되었다. 한편 표 5에서 보는 바와 같이 estradiol 투여와 함께 cholic acid 또는 phenobarbital 을 투여한 군에서는 estradiol 만을 투여한 군에 비하여 ring-hydroxylation 의 감소는 의의있는 변동이 없었으나 N-hydroxylation 은 11~30% 감소하였다. 이와 같이 담즙저류가 있을 때 cholic acid 또는 phenobarbital 투여후 AAF의 hydroxylation 반응의 감소는 cholic acid 또는 phenobarbital 에 의하여 유도된 cytochrome P-450 apoprotein 은 AAF의 hydroxylation 과정에는 큰 역할을 하지 못한다는 것을 의미한다.

결 론

담도 폐색이나 estradiol 투여로 담즙저류된 흰쥐에서 cholic acid 와 phenobarbital 을 투여하였을 때 간조직 microsome 내 약물대사에 관여하는 효소와 이 효소제를 통하여 대사되는 발암물질인 AAF의 ring-hydroxylation 과 N-hydroxylation 과정의 변화를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 담도폐색 또는 estradiol 투여로 인해 담즙저류가 있을 때 microsomal cytochrome P-450과 cytochrome b₅의 함량이 감소되었다.

2) 담도폐색 또는 estradiol 투여로 담즙저류를 일으킨 동물에서 cholic acid 또는 phenobarbital 을 투여함으로써 담즙저류시에 cytochrome P-450과 cytochrome b₅의 함량이 감소되는 것을 막을 수가 있었다.

3) 담도폐색을 시행한 군에서 ring-hydroxylation 은 증가되었으나 N-hydroxylation 은 감소되었고, estradiol 투여군에서는 두과정이 동물로 증가되었다.

4) 담도폐색과 동시에 cholic acid 를 투여한 경우 담도폐색만 시행한 군에 비하여 ring-hydroxylation 은 감

소하나 N-hydroxylation은 증가되었다.

5) Estradiol을 투여한 등물에 cholic acid 또는 phenobarbital을 투여한 바 estradiol만 투여한 군에 비하여 ring-hydroxylation은 큰 변화가 없었으나, N-hydroxylation은 감소되었다.

—References—

- 1) 최금자, 홍영숙, 성낙응(1980), 담도폐색 흰쥐에서 cholic acid 투여에 대한 hepatic cytochrome P-450 및 b₅의 변화, 「이화의학대지」, 제 3권, 제 1호, pp, 21~25.
- 2) Dehlinger, P.J. and R.T. Schimke(1972), Effects of phenobarbital, 3-methylcholanthrene, and hemation on the synthesis of protein components of liver microsomal membranes, J. Biol. Chem., 247 : 1257—1264.
- 3) Gillette, J.R. (1971), Factors affecting drug metabolism, Ann. N.Y. Acad. Sci., 179 : 43—66,
- 4) Goodman, Louis S. and Alfred Gilman (1980), The pharmacological basis of therapeutics, 6th ed., New York: Macmillan Publishing Co.
- 5) Greim, H, D. Trulzsh, J. Roboz, K. Dressler, P. Czygan, F. Hutterer, F. Schaffner, and H. Popper (1972), Mechanism of cholestasis, Gastroenterology, 63 : 837—844.
- 6) Gutmann, H. R., and P. Bell (1977), N-hydroxylation of arylamides by the rat and guinea pig. Evidence for substrate specificity and participation of cytochrome P-450, Biochim. Biophys. Acta, 498 : 229—243.
- 7) Hala, E., K. Kawajiri, O. Gotoh, and Y. Tagashira (1981), Immunochemical study on the contributions of two molecular species of microsomal cytochrome P-450 to the metabolism of 2-acetylaminofluorene by rat liver microsomes, Cancer Res., 41 : 253—257.
- 8) Heidelberger, C. (1975), Chemical carcinogenesis, Ann. Rev Biochem., 14 : 79—121.
- 9) Kaplan, E., H.R. Gutmann, and T.H. Emory (1978), Microsomal metabolism of arylamides by the rat and guinea pigs, Biochem. Pharmacol., 27 : 1581—1589.
- 10) Lowry, O. H., N.J. Rosebrough, A.L. Farr, and R.T. Randall (1951), Protein measurement with the folin phenol reagent, J. Biol. Chem., 193 : 265—275.
- 11) Mackinnon, A.M. and F.R. Simon (1974), Reduced synthesis of hepatic microsomal cytochrome P-450 in the bile duct ligated rat, Biochem. Biophys. Res. Commun., 56 : 437—443.
- 12) Mackinnon, A.M. and F.R. Simon (1975), Pharmacological reversal of cholestasis-associated decrease in hepatic cytochrome P-450, Biochem. Pharmacol., 24 : 748—749.
- 13) Mackinnon, A. M., E. Sutherland, and F.R. Simon (1978), Qualitative alteration in hepatic microsomal cytochrome P-450 apoproteins associated with bile duct ligation, and the administration of ethinyl estradiol, phenobarbital, and 3-methylcholanthrene, Biochem. Pharmacol., 27 : 29—35.
- 14) Matsushima, T., P.H. Grantham, E.K. Weisburger, and J.H. Weisburger (1972), Phenobarbital-mediated increase in ring-and N-hydroxylation of the carcinogen N-fluorenylacetylacetamide and decrease in amounts bound to liver deoxyribonucleic acid, Biochem. Pharmacol., 21 : 2043—2051.
- 15) Mcluen, E.F. and J.R. Fouts (1961), The effects of obstructive jaundice on drug metabolism in rabbit, J. Pharmac. Exp. Therap., 131 : 7—11.
- 16) Miller, J.A.(1970), Carcinogenesis by chemicals, Cancer Res., 30 : 559—576.
- 17) Miller, M. C., J.A. Miller, and H.A. Hartmann (1961), N-hydroxy-2-acetylaminofluorene with increased carcinogenic activity in the rat, Cancer Res., 21 : 815—824.
- 18) Omura, T. and R. Sato (1964), Carbon monoxide binding pigment of liver microsomes-II. Solubilization, purification, and properties, J. Biol. Chem., 239 : 2370—2378.
- 19) Smuckler, E. A., E. Arrhenius, and T. Hulton (1967), Alterations in microsomal electron transport, oxidative N-demethylation and azo-dye cleavage in carbon tetrachloride and dimethylnitrosamine-induced liver injury, Biochem. J., 103 : 55—64.
- 20) Thorgeirsson, S, S., S.A. Atlas, A.R. Boobis, and J.S. Felton (1979), Species differences in the substrate specificity of hepatic cytochrome P-448 from polycyclic hydrocarbon-treated animals, Biochem. Pharmacol, 28 : 217—226.
- 21) Thorgeirsson, S. S., and D.J. Jellow, H.A. Sasame, I. Green, and J.R. Mitchell(1973), The role of cytochrome P-450 in N-hydroxylation of 2-acetylaminofluorene, Mol. Pharmacol. 9 : 398—404.