• 系統編號	RC9101-0098
• 計畫中文名稱	緩激汰引發 CYTOKINES、INOS、COX-2 及 PLA2 表現的訊息傳遞路徑及彼此間的調控機制探討
• 計畫英文名稱	Bradykinin-induced Cytokines、INOS、COX-2 and PLA2 Expression in Human Airway Epithelial Cells and Macrophages---the Interaction Mechanisms and Signal Transduction Pathways
• 主管機關	行政院國家科學委員會
• 計畫編號	NSC89-2314-B038-045
• 執行機構	台北醫學院醫事技術系
• 本期期間	8908 ~ 9007
• 報告頁數	5 頁
• 使用語言	中文
• 研究人員	林建煌 Lin, Chien-Huang
• 中文關鍵字	血管舒緩激太；細胞激素；巨噬細胞；訊息傳遞；氣道上皮細胞；環氧脢
• 英文關鍵字	Bradykinin；Cytokine；Macrophage；Signal transduction；Airway epithelial cell；Cyclooxygenase
• 中文摘要	本論文主要在探討 Bradykinin 刺激人類肺臟上皮細胞(A549) Cyclooxygenase-2 (COX-2)表現的訊號傳遞路徑。Bradykinin 以濃度及時間相關的方式刺激 COX-2 表現。而蛋白轉錄抑制劑 Actinomycin D 和蛋白轉譯抑制劑 Cyclohexamide 可抑制 Bradykinin 所引發之 COX-2 的表現。B/sub 1/受體拮抗劑 Lys-(des-Arg/sup 8/-Leu/sup 9/)-BK 並不影響 Bradykinin 所引發之 COX-2 表現，但 B/sub 2/受體拮抗劑 Hoe140 以劑量相關的方式抑制 COX-2 表現。MEK 抑制劑 PD 98059 和 p38 MAPK 抑制劑 SB 203580 以濃度相關的方式抑制 Bradykinin 所引發之 COX-2 表現。Bradykinin 以劑量及時間相關的方式引發 p44/42 MAPK 之活化，當加入 SB 203580 或 PD 98059 後，發現 PD 98059 幾乎可完全抑制 Bradykinin 的作用，但 SB 203580 則不會影響 Bradykinin 的作用。Bradykinin 也以劑量及時間相關的方式引發 p38 MAPK 活性的增加，當加入 SB 203580 或 PD 98059 後，發現 SB 203580 幾乎可完全抑制 Bradykinin 的作用，但 PD 98059 則不會影響 Bradykinin 的作用。NF-κB 抑制劑 Pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC)及 IκB Protease 抑制劑 TPCK (3,10 和 30μM)以濃度相關的方式抑制 Bradykinin 所引發之 COX-2 表現。當以 Bradykinin 刺激 A549 細胞可使 p65 和 p50 NF-κB 由細胞質轉位至細胞核，亦會造成 IκB-α 在細胞質的分解。由 Electrophoretic mobility shift assay (EMSA)的結果也發現 Bradykinin 可使 NF-κB 與 DNA 結合的活性增加，於 30 分鐘時達最大反應，但 60 分鐘後反應逐漸地減少，當加入 PD 98059, SB 203580, PDTC 或 TPCK，發現這些抑制劑，皆會抑制 Bradykinin 刺激 NF-κB 與 DNA 結合的活性，表示 Bradykinin 刺激 NF-κB 活性的增加可受到上游 p44/42 MAPK 及 p38 MAPK 的調控。綜合以上的結果得知，在 A549 細胞中，Bradykinin 可經由活化 p44/42 MAPK 及 p38 MAPK 的路徑，引發 NF-κB 的活化，最後導致 COX-2 的表現。

- 英文摘要

The signal transduction pathway of bradykinin-induced COX-2 expression was studied in human pulmonary epithelial cell line (A549). Bradykinin caused concentration- and time-dependent increases in COX-2 expression in A549 cells. Actinomycin D and cyclohexamide inhibited the bradykinin-induced COX-2 expression. The B/sub 2/ receptor antagonist Hoe 140 prevented the bradykinin-induced COX-2 expression, while B/sub 1/ receptor antagonist [Lys-(des-Arg/sup 8/-Leu/sup 9/)-BK] had no effect. The bradykinin-induced COX-2 expression were attenuated by the MEK inhibitor (PD 98059) or p38 MAPK inhibitor (SB 203580). Treatment of A549 cells with bradykinin cause the activations of p44/42 MAPK and p38 MAPK in a concentration-dependent manner. The bradykinin-induced p44/42 MAPK activation was almost completely inhibited by PD 98059, but not by SB 203580. On the other hands, the bradykinin-induced activation of p38 MAPK was inhibited by SB 203580, but not by PD 98059. The NF-κB inhibitor, pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC) and IκB protrease inhibitor (TPCK) concentration-dependently attenuated the bradykinin-induced COX-2 expression. Treatment of A549 cells with bradykinin resulted in the translocation of p65 and p50 NF-κB from cytosol to the nucleus as well as the degradation of Iκ-Bα in the cytosol. Treatment of A549 cells with bradykinin caused NF-κB activation by detecting the formation of NF-κB-specific DNA-protein complex in the nucleus; this effect was inhibited by PD 98059, SB 203590, PDTC or TPCK. Taken together, these results suggest that bradykinin might activate p44/42 MAPK and p38 MAPK to induce NF-κB activation, which in turn initiates COX-2 expression in human airway epithelial cell line.