

• 系統編號	RC9201-0028		
• 計畫中文名稱	第三神經系統對肺及呼吸道之調控---緩激汰引發 iNOS 表現及 Cytokines 釋放之訊號傳遞路徑及彼此間之調控機制探討(II)		
• 計畫英文名稱	Bradykinin-induced iNOS Expression and Cytokines Release in Airway Epithnd Macrophages---The Interaction Mechanisms and Signal Transduction Pathways (II)		
• 主管機關	行政院國家科學委員會	• 計畫編號	NSC90-2320-B038-047
• 執行機構	台北醫學院醫事技術系		
• 本期期間	9008 ~ 9107		
• 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	細胞激素；血管舒緩激汰；訊息傳遞；一氧化氮合成酵素；巨噬細胞		
• 英文關鍵字	Cytokine；Bradykinin；Signal transduction；Nitric oxide synthase (NOS)；Macrophage		
• 中文摘要	<p>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。在第一年的研究中發現，在 A549 細胞中，Bradykinin 可經由活化 p44/42MAPK 及 p38 MAPK 的路徑，最後導致 COX-2 的表現。在第二年的研究我們將探討 Bradykinin 引發 p44/42MAPK 及 p38MAPK 活化的訊息傳遞路徑以及 p44/42MAPK 及 p38MAPK 的活化是經由何種受體來引發。Tyrosine kinase 抑制劑 Genistein(10 和 30μM)及 PI 3-kinase 抑制劑 Wortamanin(10 和 30nM)抑制 Bradykinin 引發之 COX-2 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 p44/42 及 p38 MAPK 的活化，但 B2 受體拮抗劑 Hoe140 以劑量相關的方式抑制 p44/42 及 p38 MAPK 的活化。當加入 Genistein (30μM)、Wortamanin (30 nM)、SB 203580 或 PD 98059 後，發現 PD 98059 幾乎可完全抑制 Bradykinin 引發 p44/42 的活化，但 Genistein (30μM)、Wortamanin(30nM)及 SB 203580 則不會影響 Bradykinin 的作用。另外，Genistein (30μM)、Wortamanin (30nM)、SB 203580 可完全抑制 Bradykinin 引發 p38MAPK 的活化，但 PD 98059 則不會影響 Bradykinin 的作用。Bradykinin 可使 NF-κB luciferase 的活性增加，於 10/sup -8/M 達最大反應。當加入 PD 98059, SB 203580,或 PDTC，發現這些抑制劑皆會抑制 Bradykinin 刺激 NF-κB luciferase 活性的增加。在 A549 細胞中，Bradykinin 刺激 p44/42 及 p38 MAPK 的活化是經由活化 B/sub 2/受體，而非 B/sub 1/受體。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。Bradykinin 引發之 p38 MAPK 活化，是經由 Tyrosine kinase 及 PI 3-kinase 的路徑；然而 p44/42 MAPK 活化，並不經由 Tyrosine kinase 及 PI 3-kinase 的路徑。</p>		

- 英文摘要

The signal transduction pathway of bradykinin-induced COX-2 expression was studied in human pulmonary epithelial cell line (A549). The tyrosine kinase inhibitor, genistein and PI 3-K inhibitor (wortamanin) concentration-dependently attenuated the bradykinin-induced COX-2 expression. The B2 receptor antagonist Hoe 140 prevented the bradykinin-induced the activation of p44/42 and p38 MAPK, while B/sub 1/ receptor antagonist [Lys-(des-Arg/sup 8/-Leu/sup 9/)-BK] had no effect. The bradykinin-induced p44/42 MAPK activation was almost completely inhibited by PD 98059, but not by genistein, wortamanin, or SB 203580. On the other hands, the bradykinin-induced activation of p38 MAPK was inhibited by genistein, wortamanin, and SB 203580, but not by PD 98059. Treatment of A549 cells with bradykinin resulted in the increase in NF-κB luciferase activity; this effect was inhibited by PD 98059, SB 203590, or PDTC. 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. The signal of tyrosine kinase and PI 3-kinase is upstream of bradykinin-induced p38 MAPK, but not p44/42 MAPK activation.