

• 系統編號	RN9510-0020		
• 計畫中文名稱	第三神經系統對肺及呼吸道之調控---緩激太引發 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		
• 計畫英文名稱	Bradykinin-induced INOS Expression and Cytokines Release in Human Airway Epithelial Cells: 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	NSC91-2314-B038-010
• 執行機構	快控嬰？W 湮？W 嬰呀撮瓜？W 炆		
• 本期期間	9108 ~ 9207		
• 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	緩激太、環氧酵素-2		
• 英文關鍵字	Bradykinin; Cyclooxygenase-2; P44/42 MAPK; P38 MAPK; A549 cell		
• 中文摘要	<p>本計畫主要在探討 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，在第一年及第二年的研究中發現，在 A549 細胞中，bradykinin 可經由活化 p44/42 MAPK 及 p38 MAPK 的路徑引發 NF-<math>\kappa</math>B 的活化，最後導致 COX-2 的表現。在第三年的研究中我們將更進一步探討 bradykinin 導致 COX-2 表現的路徑中，p44/42 MAPK 及 p38 MAPK 與 NF-<math>\kappa</math>B 之間的訊息傳遞路徑，以及其他引起 p44/42 MAPK 及 p38MAPK 活化的訊息傳遞路徑。Ras 抑制劑 manumycin A (0.3, 1 和 3 <math>\mu</math>M) 及 Raf 抑制劑 GW 5074 (0.3, 1 和 3 nM) 以劑量相關的方式抑制 bradykinin 引發之 COX-2 表現。Manumycin A (3 <math>\mu</math>M) 與 GW 5074 (3 <math>\mu</math>M)也可以抑制 bradykinin 引發 p44/42 MAPK 的活化，但並不會影響 p38 MAPK 的活化。Bradykinin 以時間相關的方式使得 IKK<math>\alpha</math>/<math>\beta</math> 活性增加，當加入 PD 98059 (30 <math>\mu</math>M)、SB 203580 (1 <math>\mu</math>M)和 manumycin A (3 <math>\mu</math>M) 後，發現 PD 98059 與 manumycin A 可完全抑制 bradykinin 引發 IKK<math>\alpha</math>/<math>\beta</math> 的活化，但 SB 203580 只會部分抑制 IKK<math>\alpha</math>/<math>\beta</math> 的活化。Bradykinin 刺激 A549 細胞除了促使 I<math>\kappa</math>B-<math>\alpha</math> 的分解進而使 p65 和 p50 NF-<math>\kappa</math>B 進入細胞核之外，也會以時間相關的方式引發 I<math>\kappa</math>B-<math>\alpha</math> 與 p65 磷酸化。綜合以上結果得知，在 A549 細胞中，bradykinin 經由活化 Ras/Raf/p44/42 MAPK 及 p38 MAPK 的路徑，來引發 IKK<math>\alpha</math>/<math>\beta</math> 的活化，使 I<math>\kappa</math>B-<math>\alpha</math> 磷酸化與分解而進一步活化 NF-<math>\kappa</math>B。除了 bradykinin 引發 I<math>\kappa</math>B-<math>\alpha</math> 磷酸化之外，也會造成 p65 磷酸化。</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 Ras inhibitor (manumycin A) and Raf inhibitor (GW5074) concentration-dependently attenuated the bradykinin-induced COX-2 expression. The bradykinin-induced p44/42 MAPK but not p38 MAPK activation was inhibited by manumycin A and GW 5074. Bradykinin caused time-dependent increases in IKK $\alpha$ /beta, I $\kappa$ B $\alpha$  and p65 phosphorylation, I $\kappa$ B $\alpha$ /beta activity in A549 cells. The IKK $\alpha$ /beta activation was almost completely inhibited by manumycin A and PD 98059. However, SB 203580 partially inhibited IKK $\alpha$ /beta activation. Taken together, these results suggest that bradykinin might activate I $\kappa$ B $\alpha$  and p65 phosphorylation and IKK $\alpha$ /beta activation in human airway epithelial cell line. The signal of Ras/Raf/p44/42MAPK and p38 MAPK is upstream of bradykinin-induced IKK $\alpha$ /beta activation.