| | |
|---|---|
| • 系統編號 | RC9101-0099 |
| • 計畫中文名稱 | 革蘭氏陽性菌細胞壁成分 Lipoteichoic Acid 引發上皮細胞環氧酵素-2 表現之訊號傳遞路徑探討(II) |
| • 計畫英文名稱 | Studies on the Expression of Cyclooxygenase-2 Protein Induced by Lipoteichoic Acid from Gram-positive Organisms in Human Airway Epithelial Cells (II) |
| • 主管機關 | 行政院國家科學委員會 • 計畫編號 NSC89-2314-B038-048 |
| • 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 | 革蘭氏陽性細菌；第二型環氧脢；上皮細胞；訊息傳遞；脂磷壁質酸 |
| • 英文關鍵字 | Gram-positive bacteria；Cyclooxygenase-2；Epithelial cell；Signal transduction；Lipoteichoic acid (LTA) |
| • 中文摘要 | 先前的研究成果已證實革蘭氏陽性菌細胞壁成分 Lipoteichoic acid (LTA)刺激人類肺臟上皮細胞(A549) Cyclooxygenase-2 (COX-2)表現的訊號傳遞路徑是經由活化 PC-PLC 及 PC-PLD 的路徑引發 PKC 的活化，並進而引發 NF-κB 的活化，最後導致 COX-2 的表現及 PGE/sub 2/的釋放。本計畫我們發現 Adenylate cyclase 抑制劑 2,5-Dideoxyadenosine (DDA)及 PKA 抑制劑 KT-5720 和 H-8 可抑制 LTA 所引發之 COX 活性增加及 COX-2 表現。Tyrosine kinase 抑制劑 Genistein 及 Tyrphostin AG126 可抑制 LTA 所引發之 COX 活性增加及 COX-2 的表現。MEK 抑制劑 PD 98059 和 p38 MAPK 抑制劑 SB 203580 亦可抑制 LTA 刺激 COX-2 活性增加及 COX-2 的表現。LTA 以劑量及時間相關的方式引發 p44/42 MAPK 之活化，當加入 Genistein、Ro 31-8220、SB 203580、PD 98059 或 KT-5720，發現 Genistein 可部分抑制 LTA 所引發之 p44/42 MAPK 的活化，PD 98059 幾乎可完全的抑制 LTA 的作用，但 Ro 31-8220、SB 203580 及 KT-5720 這些抑制劑則皆不會影響 LTA 的作用，表示 LTA 所引發之 p44/42 MAPK 的活化可受到上游 Tyrosine kinase 之調控，但並不會受到 PKC、PKA 及 p38 MAPK 的調控。LTA 也以劑量及時間相關的方式引發 p38 MAPK 活性的增加，當加入 Ro 31-8220、genistein、PD 98059、SB 203580 或 KT-5720，發現這些抑制劑，除了 PD 98059 不影響 LTA 所引發之 p38 MAPK 活性的增加，其他抑制劑則皆有抑制作用，表示 LTA 刺激 p38 MAPK 的活性增加可受到上游 PKC、Tyrosine kinase 及 PKA 之調控，但並不會受到 MEK 的調控。由 Electrophoretic mobility shift assay (EMSA)的結果也發現 Genistein、KT-5720、PD 98059 或 SB 203580 這些抑制劑對於 LTA 所刺激 NF-κB 活性的增加皆有抑制作用，表示 LTA 刺激 NF-κB 活性的增加可受到上游 Tyrosine kinase、PKA、MEK 及 p38 MAPK 之調 |

| | |
|---|---|
| | 控。綜合以上的結果得知LTA可活化p44/42 MAPK及p38 MAPK進而引發NF-κB的活化，最後導致COX-2的表現及PGE/sub 2/的釋放。而 p44/42 MAPK 及 p38 MAPK 皆可受到上游 Tyrosine kinase 的活化，另外 p38 MAPK 可受到上游 PKC 及 PKA 的調控，但是 p44/42 MAPK 則不受 PKC 及 PKA 的調控。 |
| • 英文摘要 | Previously, we have reported that protein kinase C (PKC) and NF-κB are involved in the COX-2 expression stimulated by Staphylococcus aureus lipoteichoic acid (LTA) in human pulmonary epithelial cell line (A549). The role of p44/42 and p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) in the LTA-induced COX-2 expression was studied in the present research. The LTA-induced increases in COX activity and COX-2 expression were attenuated by the tyrosine kinase inhibitors (genistein and tyrphostin AG126), MEK inhibitor (PD 98059), or p38 MAPK inhibitor (SB 203580). The adenylate cyclase inhibitor (2', 5'-dideoxyadenosine), and PKA inhibitors (KT-5720 and H-8) also prevented the LTA-induced increases in COX activity and COX-2 expression. The LTA-induced p44/42 MAPK activation was inhibited by genistein or PD 98059, but not by the PKC inhibitor (Ro 31-8220), KT-5720, or SB 203580. On the other hands, the LTA-induced activation of p38 MAPK was inhibited by Ro 31-8220, genistein, KT-5720 or SB 203580, but not by PD 98059. Treatment of A549 cells with LTA stimulated NF-κB-specific DNA-protein complex formation in nuclear extracts; the effect was inhibited by genistein, KT-5720, PD 98059 or SB 203580. These results suggest that the activations of p44/42 and p38 MAPK by LTA resulted in the stimulation of NF-κB-specific DNA-protein binding and the subsequent COX-2 expression in A549 cells. Both events required the activation of an upstream protein tyrosine kinase. The activation of p38 MAPK was downstream signal of the LTA-mediated activation of PKC or PKA, whereas activation of p44/42 MAPK was mainly PKC- and PKA-independent. |