• 計畫中文名稱	Toll-Like Receptor 2-Mediated Inflammatory Mechanisms Induced by Peptidoglycan---研究複合體 p85alpha/c-Src/p47phox 的形成在 PGN 誘導 NADPH Oxidase 活化過程中所扮演的角色		
• 計畫英文名稱	Functional Association of p85alpha, c-Src, and p47phox in PGN-Induced NADPH Oxidase Activation		
• 系統編號	PC9609-4082	• 研究性質	基礎研究
• 計畫編號	NSC96-2320-B038-029-MY3	• 研究方式	學術補助
• 主管機關	行政院國家科學委員會	• 研究期間	9608 ~ 9707
• 執行機構	臺北醫學大學醫學研究所		
• 年度	96 年	• 研究經費	1500 千元
• 研究領域	基礎醫學類		
• 研究人員	林建煌		
• 中文關鍵字	?聚醣(Peptidoglycan；PGN)； 類鐸受體 2 (Toll-like receptor 2；TLR2)；MyD88；NADPH 氧化? (NADPH oxidase)； 巨噬細胞 (macrophages).		
• 英文關鍵字	Peptidoglycan (PGN)；Toll-like receptor 2 (TLR2)；Myeloid differentiation protein 88 (MyD88)；NADPH oxidase；macrophages.		
• 中文摘要	.聚醣 (peptidoglycan, PGN) 是革蘭氏陽性菌細胞壁的主要成分，它會活化宿主的免疫系統，並誘導發炎物質的釋放。PGN 會透過與 Toll-like receptor 2 (TLR2) 結合併傳遞訊號來活化 NF-κB，然而 PGN 如何誘導細胞內的訊號傳遞路徑還有許多待釐清的地方。目前已知 MyD88 是 Toll-like receptor 引發 NF-κB 活化的重要路徑。許多報告也指出，MyD88 缺陷的小鼠完全無法刺激發炎細胞激素的產生。我們之前的研究已證實在 RAW264.7 巨噬細胞，PGN 會誘導 TLR2 與 p85α 的結合，進而活化 Ras/Raf-1/ERK/IKKα/β/NF-κB 訊號傳遞路徑 (Chen et al., 2004, J. Biol. Chem. 279: 20889)。共同免疫沉澱法 (Co-immuoprecipitation assay)的實驗我們發現 PGN 會誘導 TLR2, MyD88 和 p85α 彼此的結合。最近的研究指出，以細菌之 flagellin 刺激人類結腸上皮細胞，TLR5 會透過 MyD88 與 p85α 結合。因此 MyD88 可能是 TLR2 與 p85α 結合的橋樑。過去的文獻也指出，利用 pull-down 實驗證實 p85α 可與 c-Src 直接交互作用。我們之前的研究也發現 PGN 會誘導 c-Src 的磷酸化、NADPH 氧化.的活化、和 ROS 的釋放。而 PGN 所誘導的 ROS 釋放可以被顯性抑制突變型的 c-Src 及 NADPH 氧化.抑制劑所抑制。共同免疫沉澱法的結果也發現 PGN 會刺激 TLR2, c-Src 和 NADPH oxidase 的次單元 p47phox 作物理性的結合。因此我們假設 PGN 誘導 NADPH oxidase 的活化，可能是透過 TLR2/ MyD88/p85α/c-Src/p47phox 的訊號傳遞路徑。所以本研究計劃的中心假說是 PGN 所誘導的 NADPH oxidase 活化是經由 TLR2 透過 MyD88 與 p85α, c-Src 和 p47phox 交互作用形成一個有功能的蛋白複合體。如果這個假說是正確的，減少 TLR2/MyD88/p85α/c-Src/p47phox 蛋白複合體的形		

	成，應在抑制革蘭氏陽性菌感染的治療上具有重大的價值。在這個子計畫中，我們將去檢視以下的三個假說: 假說 1: PGN 誘導 NADPH oxidase 活化途徑中，p85α/c-Src/p47phox 彼此的結合是透過 MyD88 的路徑。假說 2: PGN 誘導蛋白複合體 p85α/c-Src/p47phox 的形成是需要透過蛋白 domain-domain 之間彼此的交互作用。假說 3: 利用表現 p85α, c-Src, 或 p47phox 的剔除或突變蛋白或者利用針對它們的 siRNA 將會破壞 PGN 所誘導的訊號傳遞路徑。此計劃的整體目標是去釐清革蘭氏陽性菌細胞壁成分 PGN 誘導發炎反應的分子機制，以期發展有效的策略來治療革蘭氏陽性菌的感染。
• 英文摘要	查無英文摘要