

Hypoxia-inducible factor-1 α 調控NR1的表現以保護神經細胞在 lipopolysaccharide 的侵害中存活

葉修華^{1, 3}, 洪建中^{1, 2, 3}, 簡伯武^{1, 3}, 張文昌^{1, 2, 3, *}

¹國立成功大學醫學院藥理學科暨藥理學研究所,

²國立成功大學生物訊息傳遞研究所

³國立成功大學基因調控與訊息傳遞研究中心

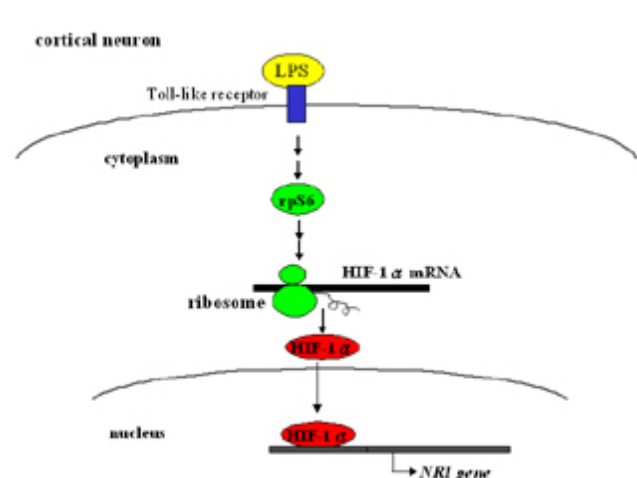
wcchang@mail.ncku.edu.tw

The Journal of Neuroscience, December 24, 2008, 28(52):14259-14270; doi:10.1523/JNEUROSCI.4258-08.2008

Lipopolysaccharide (LPS)位於格蘭氏陰性菌的細胞壁，是一種引發生物體強烈發炎反應的物質。在中樞系統的疾病如Alzheimer's disease, multiple sclerosis, 以及 amyotrophic lateral sclerosis均與發炎反應有極密切的關係(1-3)。就目前所知，LPS經由與toll-like receptor (TLR)-4結合並在monocytes/macrophages等細胞中引發一系列的免疫反應。在中樞系統中，已知LPS可在大鼠腦中引發慢性發炎反應並造成海馬迴CA3錐狀神經退化，以及損害空間記憶(4)。此外，在中樞神經系統發炎時，星狀細胞 (Astrocyte)及小神經膠細胞 (Microglial)均會活化，釋出如TNF- α 等細胞激素並造成神經損傷(5)。另有報告指出神經細胞本身亦表現TLR-3及TLR-4受體(6;7)。但其調控機制，及如何促使神經細胞對於發炎反應作出因應仍是未知。另一方面，構成NMDA受體的重要次體NR1，與一系列神經生理現象如神經可塑性，學習以及記憶(8;9)，以及一些神經損傷疾病如缺氧(10)，缺血(11)，腦創傷(12)，癲癇(13)及神經退行性變化有密切關係(14-17)。雖然有報告指出NR1的表現會隨著發炎反應而改變(18;19)，其確切的調控機制仍是未知。本研究主要目標即是探討在發炎反應中，NR1表現的機制及其對於神經細胞所扮演的角色。



用LPS處理初始神經細胞或是用立體定位手術將其打入大腦皮質，均可發現NR1表現增加。前處理 echinomycin 及HIF-1 α siRNA可抑制NR1表現。在LPS處理之下，HIF-1 α 的轉譯效率會增加並在細胞內累積，進入細胞核內並與NR1的基因啟動區域結合。此外，echinomycin, NR1 siRNA 及HIF-1 α siRNA 均會加重LPS所造成的大腦皮質及初始神經細胞死亡現象。這些結果用圖(一)來總結說明如下；LPS經由調控轉譯活性促使神經細胞中HIF-1 α 表現增加，進而結合到NR1基因的基因啟動區並促使其表現，此機制對於神經有保護作用。



圖一: LPS誘導NR1表現機制之模式

總結以上，此研究首先指出神經在遭受發炎反應的攻擊時，HIF-1 α 的活化扮演了保護性的角色，將HIF-1 α 作為治療神經退行性變化疾病的藥物標的將是未來可發展的方向。

References:

1. Campbell, A. (2004) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1035**, 117-132

2. Gao, H. M., Jiang, J., Wilson, B., Zhang, W., Hong, J. S., and Liu, B. (2002) *J. Neurochem.* **81**, 1285-1297
3. Hauss-Wegrzyniak, B., Dobrzanski, P., Stoehr, J. D., and Wenk, G. L. (1998) *Brain Res.* **780**, 294-303
4. Hauss-Wegrzyniak, B., Dobrzanski, P., Stoehr, J. D., and Wenk, G. L. (1998) *Brain Res.* **780**, 294-303
5. Ledebøer, A., Binnekade, R., Breve, J. J., Bol, J. G., Tilders, F. J., and Van Dam, A. M. (2002) *Am. J. Physiol Regul. Integr. Comp Physiol* **282**, R1762-R1772
6. Maslinska, D., Laure-Kamionowska, M., and Maslinski, S. (2004) *Folia Neuropathol.* **42**, 125-132
7. Wadachi, R. and Hargreaves, K. M. (2006) *J. Dent. Res.* **85**, 49-53
8. Alvarez, V. A., Ridenour, D. A., and Sabatini, B. L. (2007) *J. Neurosci.* **27**, 7365-7376
9. Simoes, P. F., Silva, A. P., Pereira, F. C., Marques, E., Grade, S., Milhazes, N., Borges, F., Ribeiro, C. F., and Macedo, T. R. (2007) *Neuroscience* **150**, 433-411
10. Machaalani, R. and Waters, K. A. (2002) *Brain Res.* **951**, 293-300
11. Cui, H., Hayashi, A., Sun, H. S., Belmares, M. P., Cobey, C., Phan, T., Schweizer, J., Salter, M. W., Wang, Y. T., Tasker, R. A., Garman, D., Rabinowitz, J., Lu, P. S., and Tymianski, M. (2007) *J. Neurosci.* **27**, 9901-9915
12. Wang, S., Lim, G., Zeng, Q., Sung, B., Yang, L., and Mao, J. (2005) *J. Neurosci.* **25**, 488-495
13. Toro, C. T., Hallak, J. E., Dunham, J. S., Leite, J. P., Sakamoto, A. C., Guarnieri, R., Fong, V., and Deakin, J. F. (2007) *Epilepsia*
14. Choi, D. W. (1988) *Neuron* **1**, 623-634
15. Mattson, M. P. (2004) *Nature* **430**, 631-639
16. Lipton, S. A. and Gendelman, H. E. (1995) *N. Engl. J. Med.* **332**, 934-940
17. Kaul, M., Garden, G. A., and Lipton, S. A. (2001) *Nature* **410**, 988-99
18. Poon, Y. Y., Chang, A. Y., and Chan, S. H. (2006) *Shock* **26**, 372-378
19. Zhou, Q., Caudle, R. M., Price, D. D., Del Valle-Pinero, A. Y., and Verne, G. N. (2006) *Mol. Pain* **2**, 3