

NCTU 高中數理資優研習課程第三次生物研習作業

(1) 試簡述人類的頸動脈在呼吸運動中扮演的角色。

回答：決定中斷點。

Scientific American 科學人雜誌相關資料節錄：

對於此項目的研究也排除所有已知的氧氣和二氧化碳化學受體的可能性。人體內已知能偵測低血氧的受體，只存在於供給腦部血液的頸動脈（在下顎的兩側）；而偵測二氧化碳濃度增加的化學受體則位在頸動脈和腦幹裡，腦幹能控制平常的呼吸和其他自律神經功能（非自主運動）。如果是氧氣化學受體能讓身體急迫感知到中斷點，那麼如果沒有它們的回饋反應，我們應該能停止呼吸直到失去意識為止。然而，就算連接頸動脈與腦幹化學受體的神經受損，病人還是做不到這一點。

此外，如果氧氣降低或二氧化碳升高能支配中斷點，那麼在氣體的某個臨界濃度，應該就無法停止呼吸，不過許多研究顯示情況並非如此。如果氣體濃度會引發中斷點，那麼在動脈裡氧氣和二氧化碳濃度恢復正常前，也無法停止呼吸，但是研究人員在 1900 年代初期偶然的觀察反駁了這個預測。受試者在盡可能停止呼吸之後，接著吸入窒息性氣體，即使血中氣體濃度已經變得很糟，仍可以馬上再次停止呼吸，甚至是第三次。

(2) HIF 是指什麼，其功能為何？

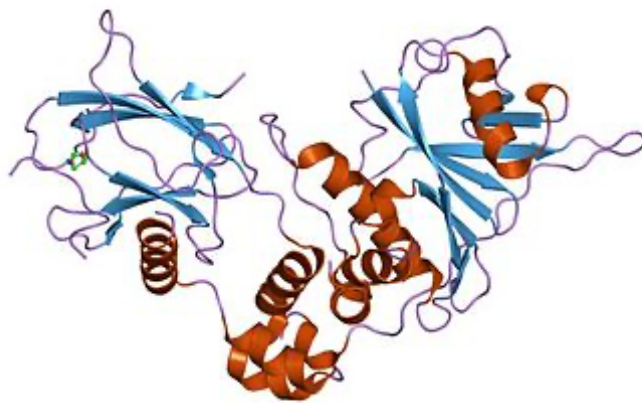
回答：缺氧誘導因子。在缺氧狀態下，通常會讓細胞持續的細胞分化，促進了血管新生，也促進了角質細胞的移動與上皮組織的修護。HIF 是發育的重要關鍵。能使軟骨細胞適應在骨骼間生長板的缺氧環境。

WIKIPEDIA 相關資料節錄：

缺氧誘導因子是一種在細胞環境中的轉錄因子，因氧含量而產生不同反應的，主要是在氧氣減少或缺氧的情況下活化。

在細胞中，HIF 信號級聯反應會受到缺氧狀態的影響。在缺氧狀態下，通常會讓細胞持續的細胞分化。然而，缺氧狀態促進了血管新生，對於胚胎中的血管系統與癌症腫瘤來說非常重要。傷口處的缺氧狀態，也促進了角質細胞的移動與上皮組織的修護。

在普遍情況下，HIF 是發育的重要關鍵。在哺乳動物中，若缺少了 HIF-1 的基因，將導致胎兒死亡。HIF-1 已經被證實，對於軟骨細胞的存亡有重大的影響，他能使軟骨細胞適應在骨骼間生長板的缺氧環境。缺氧誘導因子在人類的代謝調節中，屬於一個核心角色。



(3) 試描述在缺氧環境下，細胞的感測與適應氧氣之生理機制為何？

回答：增加調節血管張力、血管新生及紅血球生成來提高氧氣的運輸能力，或藉由改變細胞代謝、細胞生長及細胞凋亡來降低氧氣消耗。

Science Monthly 科學月刊（第 600 期電子期刊）相關資料節錄：

一般來說，身體在缺氧時會引發一連串的生理反應來維持體內氧氣恆定，這些反應包括增加調節血管張力、血管新生及紅血球生成來提高氧氣的運輸能力，或藉由改變細胞代謝、細胞生長及細胞凋亡來降低氧氣消耗。1890 年左右，已經有人注意到當人處於高海拔一段時間之後，血液中紅血球的數量會增加，因為缺氧會增加紅血球生成素的分泌，進而刺激紅血球生成。1977 年，人類 EPO 蛋白才被純化出來。1985 年，人類 EPO 基因被選殖出來，這些研究成果促使後來成功以基因工程技術生產人類 EPO 重組蛋白，用以治療貧血症。

腎臟皮質會分泌 EPO 激素來調節紅血球的數量，但是尚未了解缺氧如何誘導 EPO 的表現。EPO 的發現支持氧氣濃度感測機制的存在，因此，塞門薩和雷克里夫分別投入 EPO 調控機制的研究。1986 年時，塞門薩在美國約翰霍普金斯大學醫學院擔任博士後研究員，他先建立一隻帶有人類 EPO 的基因轉殖小鼠，讓小鼠體內產生較多的紅血球。1991 年，塞門薩發現人類 EPO 基因的下游有特定 DNA 片段，參與缺氧誘導表現。於此同時，雷克里夫在英國牛津大學也開始探索 EPO 的調控機制，同樣在 1991 年也發現小鼠 EPO 基因的下游區域也參與缺氧誘導表現，這個調控區域被稱為 HRE，雷克里夫進一步發現感測氧氣濃度的機制普遍存在於不同的細胞及組織中。此後，塞門薩致力於找尋 HRE 的細胞核內結合因子，並在 1992 年發現缺氧誘導因子 1（HIF-1）可能調控 EPO 基因表現。

1995 年，塞門薩純化出 HIF-1 蛋白，並成功選殖出 HIF-1 基因，他發現 HIF-1 是由兩個次單元（HIF-1 α 與 HIF-1 β ）所組成的蛋白質複合物，其中只有 HIF-1 α 會對氧氣敏感而 HIF-1 β 則不受氧氣影響。1996~1997 年這段時間，塞門薩和雷克里夫分別證明 HIF-1 α 及 HIF-1 β 對於缺氧誘導表現的重要性，也更清楚這兩個蛋白質的功能及調控區域。另一方面，他們也個別找到更多缺氧誘導基因包括 PGK1、GLUT1、ALDOA、ENO1、PFK1、PDGFA/B、PLGF、TGFB1 及 VEGF，這些基因主要作用於糖解及血管新生，其調控方式與 EPO 基因相似，因此得知 HIF-1 在缺氧時是誘導糖酵解及血管新生的關鍵因子。

(4) 試描述在有氧環境下，細胞的感測與適應氧氣之生理機制為何？

回答：HIF-1 蛋白在富氧環境會被降解。

「發現細胞如何感知氧氣供應」文章節錄：

在缺氧環境下，細胞內 HIF-1 α 的含量升高，並開始激活某些特定基因，應對身體缺氧。同時，拉特克利夫教授和塞門扎教授觀察到，在富氧環境中，HIF-1 α 蛋白的數量又會急劇下降。

研究發現，VHL 基因也參與了人體缺氧反應的調控。在典型的由於 VHL 突變引發的腫瘤里，會異常地高水平表達 HIF 蛋白，腫瘤內經常會有異常形成的新生血管。如果將 VHL 基因重新引入這些癌細胞後，HIF 蛋白的表達就可以恢復正常水平。

VHL 會與一些特殊的蛋白結合，其中包括泛素連接酶，它就像是人體內的「垃圾分類員」，會給細胞內的各種蛋白分類，並標記出需要被降解的蛋白。同時，VHL 也會與 HIF-1 α 蛋白直接結合。在富氧環境下，泛素連接酶就將 HIF-1 α 分類為「不可回收垃圾」，將其送往蛋白酶體中降解。

進一步的研究發現，HIF-1 α 被打上「需降解」標籤的這一反應需要氧原子的參與，因此 HIF-1 α 不會在缺氧環境下被降解，而是在富氧環境中被降解。

(5) 對於細胞感應與適應氧氣之生理機制的研究成果，生醫科學家深信能應用於治療許多疾病，試舉兩個潛在的應用實例並簡短說明。

回答：

貧血：

多種作用為選擇性的 HIF 脯氨酰羟化酶的抑制劑已經被開發，其中最引人注目的包括 FibroGen 公司的化合物 FG-2216 和 FG-4592，是兩個以口服方式治療[貧血]的藥物。藉由抑制 HIF 脯氨酰羟化酶，使 HIF-2 α 在腎的穩定性增加，這導致紅血球生成素的生產。

炎症與癌症：

最近的研究表明，在常氧狀態下誘導 HIF 表現，可能造成含有慢性炎症成分的疾病。且已經表明，慢性炎症是自我延續的，並且是因為微環境的異常，而導致轉

錄因子被異常活化的結果。發生在細胞中，生長因子、趨化因子、細胞因子和活性氧平衡的改變，反過提供生長的需要，造成癌症發生與轉移。

HIF 的活性涉及到了血管新生，也造成腫瘤的生長，所以 HIF 的抑制劑，如異硫氰酸苯乙酯 和 吡啶黃 正在接受抗癌作用的測試。

神經內科：

研究指出，在老鼠身上使用 HIF 脯氨酰羧化酶抑制劑，增強海馬體記憶，也增加了紅血球生成素的表現。
