

HSP70 羧基末端反應蛋白 (CHIP) 減緩 AGEs 所誘導的心肌細胞抗凋亡透過促進 NF- κ B 蛋白酶降解

Carboxyl terminus of HSP70-interacting protein attenuates advanced glycation end products-induced cardiac injuries by promoting NF κ B proteasomal degradation

Kuan-Ho Lin, Ayaz Ali, Chia-Hua Kuo, Pei-Chen Yang, Velmurugan B. Kumar, Viswanadha V. Padma, Jeng-Fan Lo, Chih-Yang Huang* (黃志揚, 花蓮慈濟醫院心血管暨粒腺體相關疾病研究中心), Wei-Wen Kuo*

【背景】：當體內長期處於高血糖的狀態下會形成 AGEs，此為不可回復的過程。AGEs 會透過其接受器來影響下游蛋白的表現，包括 ROS 的產生和內質網的壓力累積。CHIP 是熱休克蛋白 70/90 的伴侶蛋白，具有 E3-泛素連接酶和摺疊蛋白的活性，已有文獻指出 CHIP 有保護心肌細胞的功能，但是 CHIP 在 AGEs 誘導心肌細胞凋亡反應中的角色尚未被探討。

【結果】根據實驗的結果，我們發現在糖尿病和高油脂餵食的動物組織中，CHIP 的表現量都是下降的。這個結果在心肌纖維母細胞處理 AGEs 後也得到相同結果，同時，ROS 和內質網壓力的指標性蛋白都有被誘導上升的趨勢。因此，在接下來的實驗中，我們過量表現 CHIP，觀察變化，發現 CHIP 在細胞增加表現量後，被 AGEs 誘導的細胞凋亡情況有回復的現象並且 ROS 和內質網壓力等指標蛋白表現量也都有下降的趨勢。同時，我們也發現了 CHIP 會影響內質網壓力指標蛋白中的 NF- κ B p65 的半衰期。為了釐清此現象的原因，我們使用了共同免疫沉澱法，證實了 CHIP 會透過與 NF- κ B p65 結合後將泛素標記在其蛋白上，最後經由蛋白酶體被降解。由於 NF- κ B p65 是一個轉錄因子，因此其進入細胞核的量與調控的基因表現量也會因為 CHIP 的過度表現而被抑制。根據本篇的實驗結果，在 AGEs 誘導的心肌細胞凋亡是透過 ROS 的產生和內質網壓力的累積。而過量表現 CHIP 後，CHIP 會和 NF- κ B p65 結合後經由蛋白酶體降解 NF- κ B p65，使內質網壓力變小與下游 AGEs 的接受器無法生成而讓心肌細胞凋亡現象回復。

【未來影響與應用】：糖尿病會增加罹患心血管疾病的風險。有證據表明，高血糖會誘發心肌病。結合更新的治療策略可能為解決與糖尿病相關的破壞性並發症提供希望，如本文所述，CHIP 在心肌細胞的過表達可以促進 NF- κ B 的降解，進而減緩心臟的發炎反應及凋亡。我們的研究結果為患者和臨床醫師提供了重要資訊，CHIP 促進 NF- κ B 的降解可以提供臨床上做為糖尿病誘導的心臟損傷的治療策略與藥物研發的候選標的。

