

缺氧诱导因子-1在帕金森病发病机制中的研究进展

崔新新 综述 吴云成 审校

上海交通大学附属第一人民医院神经内科,上海市 200080

摘要: 缺氧诱导因子-1(HIF-1)是主要的氧平衡调节因子之一,其降解和转录活性受多种因素调控,HIF-1活性改变和其下游基因的表达异常在多种神经疾病中具有重要作用。帕金森病(PD)病因尚不完全明确,多数研究认为基因和环境因素相互作用共同促进了PD的发病。氧化应激、线粒体功能障碍、铁稳态失衡等参与了PD的发生发展,最近研究发现,HIF-1在细胞自噬、应激、小胶质细胞激活、能量代谢、神经保护及疾病治疗等方面发挥重要作用,而这些作用于PD关系密切。

关键词: 缺氧诱导因子-1; 帕金森病; 缺氧

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是第二常见的中老年人神经退行性疾病,病理特征主要是黑质致密部多巴胺(dopamine, DA)能神经元进行性变性丢失、纹状体多巴胺含量减少及黑质等受影响脑区路易小体的形成。氧化应激、氧气或葡萄糖供应障碍及铁稳态的失衡是神经退行性疾病常见发病机制^[1-3]。目前研究认为,氧化应激、线粒体功能障碍、蛋白降解系统异常以及铁稳态失衡共同参与了PD的发生发展^[4]。缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor, HIF-1)是一种氧张力依赖性转录因子,负责缺氧条件下细胞的适应和生存。HIF-1调控多种靶基因的表达,参与多个细胞过程,包括物质合成、葡萄糖能量代谢、细胞增殖和细胞周期调控^[5]。而大脑是高度耗氧的器官,重量占人体重的2%,血液需求量是心输出量的20%。大脑结构和功能的完整性严格依赖于氧供应的调节以满足其代谢需要。对于轻中度缺氧,大脑有一定的耐受性,依赖内在的适应和促生存机制实现^[6]。大脑对轻中度缺氧的自我平衡反应部分是经由高度保守的HIF家族实现,其中起主要作用的是HIF-1。此外在PD的发病过程中,HIF-1还参与氧化应激、能量供应、自噬、小胶质细胞激活等多个生理病理过程。

1 HIF-1的结构及生物化学

HIF-1广泛表达于多种生物正常组织里,由组

成型表达的 β 亚基和低氧诱导型的 α 亚基构成异质二聚体。HIF-1 α 具有氧依赖性降解结构域(oxygen-dependent degradation domain, ODDD)介导的氧调节的稳定性,以及两个激活结构域(transactivation domain, TAD)的N端(N-TAD)和C端(C-TAD)^[7]。二聚化的HIF-1与其靶基因内启动子或者增强子中的缺氧反应元件(hypoxia response element, HRE)内的核心序列5'-RCGTG-3'结合,激活靶基因表达,促进细胞适应缺氧环境^[8]。

HIF-1 α 在体内水平取决于其自身合成和降解的速率。HIF-1 α 合成不受氧气浓度的影响,生长因子、细胞因子等信号分子通过激活磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)或促丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路刺激HIF-1 α 的合成;但其降解过程受 Fe^{2+} 和氧气依赖的脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD)调节,PHD可以羟化ODDD内部第402和564位脯氨酸残基;羟化后的残基与抑癌基因VHL(Von Hippel Lindau)的蛋白(pVHL)结合,蛋白酶体相继与之结合,HIF-1 α 通过泛素-蛋白酶体途径降解^[4]。

常氧状态下,HIF-1的半衰期很短(<5 min),HIF-1 α 不能稳定存在,易被PHD羟化,通过泛素-蛋白酶体途径降解;缺氧时,氧依赖性的PHD酶活性受抑制,阻碍pVHL识别和蛋白酶体降解,

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81371410; 81171205);国家重点基础研究计划(973)项目(2011CB707506);上海交通大学医工交叉基金(YG2014MS31)

收稿日期:2015-02-27;修回日期:2015-04-13

作者简介:崔新新(1989-),女,在读硕士,主要研究方向为帕金森病和运动障碍疾病的临床与基础研究。E-mail: cuixinxin2009@126.com。

通讯作者:吴云成(1972-),男,医学博士,教授,硕士生导师,主要从事脑血管病、神经变性病及运动障碍疾病的临床与基础研究。E-mail: yunchw@medmail.com.cn。

HIF-1 α 的稳定性增高,进入细胞核内与 HIF-1 β 结合形成完整的 HIF-1,具有活性的 HIF-1 与靶基因内的核心序列 5'-RCGTG-3' 结合,激活靶基因表达^[7]。HIF-1 的转录活性受氧依赖性 HIF-1 抑制因子(factor-inhibiting HIF, FIH) 调节,FIH 可羟基化 HIF-1 α CTAD 结构域上第 803 位天冬氨酸,进而阻碍 HIF-1 α 与共激活因子 p300/CBP 相互作用,并限制 HIF-1 的转录活性。HIF-1 α 降解和转录活性的调节可通过翻译后修饰来实现,包括羟基化、乙酰化、磷酸化、苏木素化等^[9]。其中,HIF-1 α 乙酰化和苏木素化均可增强其泛素化降解途径,降低 HIF-1 α 含量,不同的是苏木素化的 HIF-1 α 可被苏木素特异性异肽酶(SUMO-specific isopeptidase 1, SENP-1) 去苏木素化避免降解^[7]。新近发现 Sirt1 可以直接作用 HIF-1 α 第 674 位上的赖氨酸使其去乙酰化,妨碍与上述共激活因子作用及下调转录活性^[10]。但在缺氧时,因 NAD⁺ 水平下降,致使 Sirt1 含量下降及 HIF-1 α 的乙酰化和激活下降^[10]。

2 HIF-1 与 PD

PD 严重危害中老年人健康,其病因至今尚不完全明确,越来越多证据显示 HIF-1 α 和 PD 有关。

2.1 HIF-1 与 PD 的致病性

2.1.1 与 PD 致病基因的相关性 1996 年,Polymenopoulos 发现 PD 相关第一个错义突变(定位在染色体 4q21~23 的突触核蛋白基因 α -synuclein,为其第四号外显子错义突变(G209A,Ala53Thr) 杂合体)。对 PD 家系的研究,目前为止发现 17 个常染色体显性和隐性基因突变与 PD 有关^[11]。这些基因包括 α -synuclein 突变和三倍体、parkin、UCH-L1、DJ-1、PINK1、LRRK2、GBA 等^[12]。常染色体隐性早发性 PD 已被证实与 PARK7/DJ-1 的突变有关^[13],这类患者出现大量的纯合子缺失以及删除、剪接和移码突变。在 PD 尸检的大脑中发现一些启动子序列含有 HRE 的基因表达下调,例如 VEGF、己糖激酶^[14]。EGLN1,一种 PHD,在 PD 脑中被发现上调^[15]。PARK9 基因 ATP13A2 受缺氧调节,其启动子区域存在 HRE 序列,在缺氧时能结合 HIF-1 α 使 HEK293 和 DA 能 MN9D 细胞中 ATP13A2 转录增加^[16]。有研究^[17] 发现,酵母中人类 PARK9 同源基因可以挽救 α -synuclein 基因过表达和锰导致的毒性危害,因此,推断该基因的缺陷可能与 PD 的发生有关。野生型 PARK9 蛋白质位于溶酶体,突变后的 PARK9 则存在于内质网然后

经蛋白酶体途径降解。另有研究发现,突变 PARK9 蛋白的聚积可诱导内质网应激,从而导致 PD 的发病^[18]。

2.1.2 与神经毒物的关系 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP) 可以引起灵长类和小鼠的帕金森病症状,MPTP 在星形胶质细胞中可以代谢为活性毒素 1-甲基-4-苯基吡啶(MPP⁺),后者可导致能量衰竭和黑质神经元的死亡^[19]。生物学等研究中经常采用 MPTP、MPP⁺ 构造 PD 动物和细胞模型。有研究人员分别用 MPP⁺ 处理 DA 能细胞系 PC12,用 MPTP 处理 C57BL/6 小鼠,结果发现两种模型中 HIF-1 α 蓄积受到影响^[19],表明在 PD 中 HIF-1 的活性是受损的。

2.1.3 其他危险因素 冰毒是一个强效的精神兴奋药,具有神经毒性。临床报告表明,冰毒滥用是 PD 的危险因素。有研究发现急性和慢性给予冰毒后大鼠纹状体灌注不足,并且与缺氧有关,提示冰毒滥用时,冰毒诱导神经毒性与纹状体血管收缩有关,血管收缩导致缺氧和 DA 的减少进一步导致 PD 致病风险增加^[20]。

2.2 HIF-1 与 PD 的发病机制

2.2.1 HIF-1 α 与小胶质细胞、自噬 越来越多证据表明,炎症可能导致神经退行性疾病,作为中枢神经系统的吞噬细胞,小胶质细胞的过度激活或死亡参与了大量的神经系统损伤和退行性疾病。PD 发病机制涉及小胶质细胞的激活,后者通过促炎细胞因子的生成和氧化、硝化应激的增加产生神经毒性^[21]。3,4-龙胆酸(3,4-dihydroxybenzoate, DHB) 作为药物抑制 PHD 具有防止 MPTP 的神经毒性作用。有研究分别在小鼠体内和体外 BV2 小胶质细胞中进行,发现 DHB 神经保护特性可能是由于抑制了小胶质细胞的激活,提示该作用是由血红素氧合酶(heme oxygenase, HO-1) 诱导^[21]。因此,控制小胶质激活或可作为一种 PD 治疗的新靶点。

越来越多的证据表明,缺氧能上调 HIF-1 α 表达,导致小胶质细胞的死亡^[22]。新近有研究人员使用自噬抑制剂(3-methyladenine bafilomycin A1) 或 RNA 干扰抑制了自噬基因(BECN1 和 ATG5) 的表达,结果发现自噬抑制可致缺氧诱导的小胶质细胞的细胞死亡减少;体外实验使用药物抑制剂 3-MA、Baf A1 或 RNA 干扰抑制 HIF-1 α ,也减少了小胶质细胞的死亡和自噬^[22]。最后得出结论,缺氧

导致的小胶质细胞的自噬、细胞死亡是通过 HIF-1 α , 为小胶质细胞激活相关的缺氧性疾病提供了新的治疗干预方式^[22]。

异常的铁积累、线粒体功能障碍被认为与 PD 的发病机理有关, 铁和线粒体功能障碍可能提高 PHD 酶活性, 引起 HIF-1 α 减少。去铁胺是一种铁螯合剂, 能抑制 PHD 的活性, 使 HIF-1 α 的降解减少, 积聚增多^[4]。研究发现, HIF-1 α 的蛋白含量在鱼藤酮或 MPP⁺ 处理神经母细胞瘤 SH-SY5Y 的 PD 的细胞模型中降低, 而去铁胺引起 HIF-1 α 积累且伴随着 SH-SY5Y 细胞自噬的增强, 同时去铁胺能减轻鱼藤酮诱导的细胞凋亡^[4]。当 HIF-1 α 或者自噬相关基因 Beclin-1 被抑制时, 去铁胺的上述作用消失, 去铁胺诱导的自噬是依赖 HIF-1 α 的表达^[4]。

2.2.2 HIF-1 α 与应激及能量代谢 PD 的病因可能与多个细胞内平衡异常有关, 从蛋白质内稳态建立到线粒体的动力学再到能量代谢。有实验者把缺氧作为氧化应激和能量代谢受损的生理诱发剂, 结果显示 PINK1 (- / -) 小鼠细胞内 HIF-1 α 蛋白的诱导产生、转录活性、缺氧反应基因上调均显著降低; PINK1 缺失损害缺氧诱导 4 E-BP1 的脱磷酸作用和内部核糖体进入位点 (internal ribosomal entry site, IRES) 依赖的翻译^[23]。该研究认为, PINK1 介导适应性反应是通过激活 IRES-依赖的翻译过程, 该翻译过程及 HIF-1 α 通路受损可能是 PD 在细胞应激方面的发病机制^[23]。

PINK1 功能的缺失下调线粒体自噬和氧化磷酸化。有报道, 体外培养的 PINK1 (- / -) 小鼠胚胎成纤维细胞和初级皮质神经元结果显示 PINK1 的缺陷触发 HIF-1 α 稳定化, 该效应由线粒体活性氧介导, 经 HIF-1 靶目标丙酮酸脱氢酶激酶 1 的上调, 抑制 PDH 的活动^[24]。其结果还显示, HIF-1 α 刺激糖酵解, PINK1 (- / -) 小鼠的细胞增殖是需要由 HIF-1 α 稳定化以促进细胞内葡萄糖代谢, 因而认为, PINK1 的缺失通过 HIF-1 α 重编程葡萄糖代谢, 维持增加的细胞增殖^[24]。

2.2.3 HIF-1 α 与微管系统 有研究使用 DJ-1 敲除的 SH-SY5Y 细胞和 Neuro-2a 细胞以及 DJ-1 缺陷小鼠, 发现 DJ-1 不足可以通过 HIF-1 α 通路下调 β -微管蛋白 III 表达, HIF-1 α 在该通路中稳定性受损, 微管动力学也下降; 同时 DJ-1 缺陷小鼠中树突复杂性下降, 纹状体中型多棘神经元的树突棘丢失^[25]。该研究结果揭示了 DJ-1 在调控微管动力学

新的角色, 说明纹状体受损在 PD 的 DA 神经元损失机制中发挥重要作用^[25]。

2.3 HIF-1 α 与神经保护

食欲素 A (Orexin-A) 是下丘脑神经元分泌的神经肽, 可能在神经病变中发挥保护作用。有研究使用 MPP⁺ 处理 SH-SY5Y 细胞测试 Orexin-A 的作用, 结果显示, Orexin-A 不仅诱导 HIF-1 α 产生, 也激活 HIF-1 α 下游的靶目标, 例如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF), 减轻细胞损伤, 但当 HIF-1 α 被抑制时这种保护作用也中断^[26]。HIF-1 α 的诱导可能是 Orexin A 的神经保护作用的一种机制。

新型的大脑渗透铁螯合剂 M30 被证明在体外、内均具有对抗多种损害的神保护作用。一项研究中, 系统性慢性应用 M30 引起 HIF-1 α 含量在不同脑区 (如皮质、纹状体和海马) 和成年小鼠的脊髓升高; 实时 RT-PCR 显示, M30 可差异诱导 HIF-1 α 依赖的靶基因, 包括 VEGF、EPO、HO-1 等; 此外, 生长因子的 mRNA 表达水平、脑源性神经营养因子 (BDNF) 和神经胶质细胞源性神经营养因子 (GDNF) 等表达均上调; 以上结果表明, 多功能铁螯合剂 M30 可以上调一些脑内神经保护 - 适应机制和促生存信号通路, 可能作为治疗神经退行性疾病目标药物^[27]。

DJ-1 缺失的神经元对缺氧刺激更敏感, 但 DJ-1 神经保护作用的潜在机制不完全清楚。有研究发现, DJ-1 介导神经元生存的模型是受控于 VHL-HIF-1 α 通路, DJ-1 负调节 VHL 对 HIF-1 α 的泛素化, 抑制 HIF-VHL 相互作用^[28]。

有研究在微注射 6-OHDA 或者 MG-132 的 PD 模型大鼠内侧前脑束应用 DJ-1 蛋白质后发现, 降低脱水吗啡导致的动物旋转, 抑制纹状体 DA 含量和酪氨酸羟化酶的水平减少, 并减少黑质 DA 能神经元死亡; 在 6-OHDA 损伤的大鼠 PD 模型中, 当 DJ-1 蛋白注射后, 解偶联蛋白-4、解偶联蛋白-5 和超氧化物歧化酶-2 (SOD2) mRNA 和 SOD2 蛋白质均增加; DJ-1 蛋白应用在 MG-132 损伤大鼠内减少了 α -synuclein 和 HIF-1 α mRNA 的表达。因此, DJ-1 通过增加抗氧化能力和抑制 α -synuclein 表达起到保护 DA 能神经元的变性^[29]。

另外, 低氧预处理能减弱肌蛋白介导的神经毒性, 该作用是通过上调 HIF-1 α 实现的, 但 HIF-1 α 介导的神经保护机制尚不清楚。有研究用褪黑素

预处理 SH-SY5Y 细胞,再将其暴露于朊蛋白 (PrP) 或 β -catenin 抑制剂 (ICG-001),结果发现, HIF-1 α 通过激活 β -catenin 防止 PrP 的神经毒性,还发现 HIF-1 α 诱导 β -catenin 激活可以预防 PrP 在缺氧条件下导致的线粒体损伤^[30]。因此, HIF-1 α 调节 β -catenin 活性或可提供治疗朊蛋白相关疾病策略。

2.4 HIF-1 α 与干细胞移植治疗及其他

神经干细胞生成 DA 能神经元在未来临床治疗神经退行性疾病方面拥有很大的潜力。骨髓间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSC) 可分化成 DA 能神经元,具有治疗 PD 的潜能^[31]。

缺氧参与干细胞的增殖和分化,并有促进作用。有研究关于不同程度缺氧对 MSC 增殖和 DA 能神经元分化的影响。研究显示,3% O₂ 处理可以通过上调磷酸化后的 p38 MAPK 和随后的 HIF-1 α 核易位提高大鼠 MSC 增殖,还促进神经球的形成以及进一步的 DA 能神经元分化^[31]。缺氧诱导后的移植显示更多 DA 能神经元的生存和模型动物行为障碍更大的改善^[31]。可见一定程度缺氧能促进 MSC 增殖和 DA 能神经元的分化,并有利于纹状体的移植^[31]。

有研究人员对海马成神经细胞使用安全的药物库进行筛选,发现 40 多种药物具有相同甚至优于去铁胺的诱导缺氧反应原件能力,其中包括常见驱肠虫药物苯并咪唑。这些药物发挥作用需绑定到游离微管蛋白。微管蛋白绑定药物可以激活缺氧适应性反应组件,特别是稳定 HIF-1 α 及其下游的靶基因,阻止主要神经元氧化死亡。考虑安全性及进入中枢神经系统可能性,苯并咪唑或是治疗与氧化相关神经元死亡疾病的可行候选^[32]。

3 展望

众多证据表明, HIF-1 与 PD 的病因、疾病进展、治疗等过程有关。HIF-1 在脑内的含量可以影响 TH 的表达,从而影响 DA 的合成与分泌。HIF-1 的有利影响是增加 HIF-1 靶基因的表达,这些靶基因的效应包括对抗氧化应激、改善血液氧气和葡萄糖的供应、促进糖代谢、调节铁稳态、激活 DA 的合成、阻断细胞死亡的信号通路等。同时靶基因诱导出神经细胞的保护效应,为 PD 的 DA 能神经元损失的靶向治疗提供了可能。同样,通过增加 HIF-1 的活性也或可作为 PD 预防或改善病程进展的新的潜在治疗方向。

参 考 文 献

- [1] Correia SC, Moreira PI. Hypoxia-inducible factor 1: A new hope to counteract neurodegeneration. *J Neurochem*, 2010, 112(1): 1-12.
- [2] Gironi M, Bianchi A, Russo A, et al. Oxidative imbalance in different neurodegenerative diseases with memory impairment. *Neurodegener Dis*, 2011, 8(3): 129-137.
- [3] Benarroch EE. Brain iron homeostasis and neurodegenerative disease. *Neurology*, 2009, 72(16): 1436-1440.
- [4] Wu Y, Li X, Xie W, et al. Neuroprotection of deferoxamine on rotenone-induced injury via accumulation of hif-1 alpha and induction of autophagy in sh-sy5y cells. *Neurochem Int*, 2010, 57(3): 198-205.
- [5] Majmundar AJ, Wong WJ, Simon MC. Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress. *Mol Cell*, 2010, 40(2): 294-309.
- [6] Correia SC, Cardoso S, Santos RX, et al. New insights into the mechanisms of mitochondrial preconditioning-triggered neuroprotection. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(31): 3381-3389.
- [7] Correia SC, Carvalho C, Cardoso S, et al. Defective hif signaling pathway and brain response to hypoxia in neurodegenerative diseases: Not an "iffy" question! *Current Pharmaceutical Design*, 2013, 19(38): 6809-6822.
- [8] Peyssonau C, Johnson RS. An unexpected role for hypoxic response: Oxygenation and inflammation. *Cell cycle (Georgetown, Tex)*, 2004, 3(2): 168-171.
- [9] Zhang Z, Yan J, Chang Y, et al. Hypoxia inducible factor-1 as a target for neurodegenerative diseases. *Curr Med Chem*, 2011, 18(28): 4335-4343.
- [10] Lim JH, Lee YM, Chun YS, et al. Sirtuin 1 modulates cellular responses to hypoxia by deacetylating hypoxia-inducible factor 1 alpha. *Mol Cell*, 2010, 38(6): 864-878.
- [11] Houlden H, Singleton AB. The genetics and neuropathology of Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, 2012, 124(3): 325-338.
- [12] Dexter DT, Jenner P. Parkinson disease: From pathology to molecular disease mechanisms. *Free Radic Biol Med*, 2013, 62: 132-144.
- [13] Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, et al. Mutations in the dj-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science*, 2003, 299(5604): 256-259.
- [14] Miller RM, Kiser GL, Kayser-Kranich TM, et al. Robust dysregulation of gene expression in substantia nigra and striatum in parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 2006, 21(2): 305-313.
- [15] Lee DW, Rajagopalan S, Siddiq A, et al. Inhibition of prolyl hydroxylase protects against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-

- tetrahydropyridine-induced neurotoxicity: Model for the potential involvement of the hypoxia-inducible factor pathway in parkinson disease. *J Biol Chem* , 2009 , 284 (42) : 29065–29076.
- [16] Xu Q , Guo H , Zhang X , et al. Hypoxia regulation of atp13a2 (park9) gene transcription. *J Neurochem* , 2012 , 122(2) : 251–259.
- [17] Gitler AD , Chesi A , Geddie ML , et al. Alpha-synuclein is part of a diverse and highly conserved interaction network that includes park9 and manganese toxicity. *Nat Genet* , 2009 , 41 (3) : 308–315.
- [18] Park JS , Mehta P , Cooper AA , et al. Pathogenic effects of novel mutations in the p-type atpase atp13a2 (park9) causing kufor-rakeb syndrome , a form of early-onset parkinsonism. *Hum Mutat* , 2011 , 32(8) : 956–964.
- [19] Agani FH , Pichiule P , Chavez JC , et al. The role of mitochondria in the regulation of hypoxia-inducible factor 1 expression during hypoxia. *J Biol Chem* , 2000 , 275 (46) : 35863–35867.
- [20] Kousik SM , Graves SM , Napier TC , et al. Methamphetamine-induced vascular changes lead to striatal hypoxia and dopamine reduction. *Neuroreport* , 2011 , 22(17) : 923–928.
- [21] Chinta SJ , Rajagopalan S , Ganesan A , et al. A possible novel anti-inflammatory mechanism for the pharmacological prolyl hydroxylase inhibitor 3 ,4-dihydroxybenzoate: Implications for use as a therapeutic for parkinson's disease. *Parkinsons Dis* , 2012 , 2012 : 364684.
- [22] Yang Z , Zhao TZ , Zou YJ , et al. Hypoxia induces autophagic cell death through hypoxia-inducible factor 1 alpha in microglia. *PloS one* , 2014 , 9(5) : e96509.
- [23] Lin W , Wadlington NL , Chen L , et al. Loss of pink1 attenuates hif-1 alpha induction by preventing 4e-bp1-dependent switch in protein translation under hypoxia. *J Neurosci* , 2014 , 34(8) : 3079–3089.
- [24] Requejo-Aguilar R , Lopez-Fabuel I , Fernandez E , et al. Pink1 deficiency sustains cell proliferation by reprogramming glucose metabolism through hif1. *Nat Commun* , 2014 , 5 : 4514.
- [25] Heng C , Heng X , Zhang G , et al. Dj-1 deficiency perturbs microtubule dynamics and impairs striatal neurite outgrowth. *Neurobiol Aging* , 2013 , 34(2) : 489–498.
- [26] Feng Y , Liu T , Li XQ , et al. Neuroprotection by orexin-a via hif-1 alpha induction in a cellular model of parkinson's disease. *Neurosci Lett* , 2014 , 579 : 35–40.
- [27] Kupersmidt L , Weinreb O , Amit T , et al. Novel molecular targets of the neuroprotective / neurorescue multimodal iron chelating drug m30 in the mouse brain. *Neuroscience* , 2011 , 189 : 345–358.
- [28] Parsanejad M , Zhang Y , Qu D , et al. Regulation of the vhl / hif-1 pathway by dj-1. *J Neurosci* , 2014 , 34 (23) : 8043–8050.
- [29] Sun SY , An CN , Pu XP. Dj-1 protein protects dopaminergic neurons against 6-ohda / mg-132-induced neurotoxicity in rats. *Brain Res Bull* , 2012 , 88(6) : 609–616.
- [30] Jeong JK , Park SY. Hif-1 alpha-induced beta-catenin activation prevents prion-mediated neurotoxicity. *Int J Mol Med* , 2013 , 32(4) : 931–937.
- [31] Wang Y , Yang J , Li H , et al. Hypoxia promotes dopaminergic differentiation of mesenchymal stem cells and shows benefits for transplantation in a rat model of parkinson's disease. *PloSone* , 2013 , 8(1) : e54296
- [32] Aleyasin H , Karuppagounder SS , Kumar A , et al. Antihelminthic benzimidazoles are novel hif activators that prevent oxidative neuronal death via binding to tubulin. *Antioxid Redox Signal* , 2015 , 22(2) : 121–134.