

生命的低氧适应

——2019年度诺贝尔生理学或医学奖成果解析

赵丽, 李杰

首都医科大学神经生物学系, 北京 100069

摘要 氧的利用和调节是高等生命赖以生存的基本条件, 威廉·凯林、彼得·拉特克利夫和格雷格·塞门扎3位科学家因发现细胞感知和适应氧气供应的相关机制而获得了2019年度诺贝尔生理学或医学奖。他们发现低氧诱导因子1(hypoxia-inducible factors 1, HIF-1)广泛存在于急、慢性缺氧细胞中, 是细胞适应低氧的重要转录因子。HIF-1水平受氧气含量的调节。高氧条件下, HIF-1被修饰进而降解; 低氧条件下, HIF-1不被降解, 并通过转录调节引起促红细胞生成素等低氧相关基因的表达。本文通过介绍HIF-1的发现和基本分子机制, 探讨其在临床中的应用价值。

关键词 2019年度诺贝尔生理学或医学奖; 低氧适应; 低氧诱导因子1

2019年10月7日, 诺贝尔生理学或医学奖颁发给3位科学家, 他们分别是美国癌症学家威廉·凯林(William G. Kaelin Jr)、英国医学家彼得·拉特克利夫(Sir Peter J. Ratcliffe)和美国科学家格雷格·塞门扎(Gregg L. Semenza)(图1)。他们获奖的理由是: 发现了细胞感知氧气和适应氧气供应的分子机制。

人类和动物依靠氧气来维持基本的生命活动。缺氧是指生物氧含量低于正常水平, 可出现于



图1 威廉·凯林、彼得·拉特克利夫和格雷格·塞门扎

收稿日期: 2019-11-14; 修回日期: 2019-12-13

基金项目: 北京市自然科学基金项目(7192016); 首都医科大学长学制导师项目(7NZDS2019008); 首都医科大学学生科研创新项目(XSKY2019008); 首都医科大学第二课堂项目(D2KT2019019)

作者简介: 赵丽, 副教授, 研究方向为脑缺血/低氧性损伤及适应的细胞分子机制, 电子信箱: zhaoli@cmmu.edu.cn; 李杰(共同第一作者), 硕士研究生, 研究方向为脑缺血/低氧性损伤及适应的细胞分子机制, 电子信箱: lijie@cmmu.edu.cn

引用格式: 赵丽, 李杰. 生命的低氧适应——2019年度诺贝尔生理学或医学奖成果解析[J]. 科技导报, 2020, 38(2): 79-85; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2020.02.009

各种生理情况与病理情况下。为了适应缺氧,生物发生一系列局部性和系统性的改变以降低缺氧的影响,称为低氧适应。长期以来,科学家一直在研究低氧适应的相关机制,但是一直没有获得实质性进展。直到 William G. Kaelin Jr, Sir Peter J. Ratcliffe 和 Gregg L. Semenza 揭露了低氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factors 1, HIF-1) 蛋白的作用机制,解释了几乎所有多细胞需氧生物适应氧气含量变化的机理。他们的开创性发现解释了生命最重要的适应过程之一——低氧适应的作用机制,为了解氧水平如何影响机体生理和细胞代谢奠定了基础。他们的发现也为制定贫血、癌症和其他疾病的治疗新策略铺平了道路。

1 获奖者及其研究经历

William G. Kaelin 于 1957 年 11 月 23 日在美国纽约出生,1979 年和 1982 年分别获得杜克大学化学学士学位和医学博士学位,毕业后到约翰斯霍普金斯医院工作,现为哈佛医学院医学教授和霍华德休斯医学研究所研究员。他早期研究与细胞增殖有关的 E2F (E2 factor) 蛋白,随后研究希佩尔-林道综合征 (Von Hippel-Lindau, VHL) 发病机理等。2010 年, Kaelin 获选为美国国家科学院院士。

Peter J. Ratcliffe 于 1954 年 3 月 14 日在英国出生,1972 年入读剑桥大学,1978 年毕业后赴牛津进修。他的研究领域是分子生物学及细胞学,包括研究红血球生成素及感知氧气的细胞分子。

Gregg L. Semenza 于 1956 年 7 月 1 日生于美国纽约,1974 年入读哈佛大学主修遗传学,随后到宾夕法尼亚大学儿童医院完成博士学位的研究工作,1986 年到约翰斯霍普金斯大学做博士后研究,后成为该校教授。2008 年, Semenza 获选为美国国家科学院院士。

2010 年, 3 位科学家因发现了细胞响应并适应低氧环境的分子机制获得盖尔德纳国际奖; 2016 年, 获得拉斯克基础医学研究奖, 并于 2019 年荣获诺贝尔生理学或医学奖。

2 HIF-1 蛋白的发现

20 世纪 90 年代早期, Semenza 和 Ratcliffe 曾在实验探究低氧诱导红细胞生成素基因表达机制时发现, 某种核蛋白能够出核并与一段诱导缺氧效应至关重要的 DNA 序列结合, 后续研究证明这段 DNA 序列为促红细胞生成素基因增强子序列, 可促进促红细胞生成素转录, 他们进而将这一核蛋白命名 HIF-1^[1]。当 HIF-1 无法与 DNA 序列结合时, 低氧诱导的基因表达也会随之消失。Semenza 由此推测, 低氧时 HIF-1 会与 DNA 序列结合并能够促进相关基因表达。1995 年, Semenza 和 Wang 最终在实验室纯化得到了 HIF-1 蛋白, 发现 HIF 是由 α 亚基和 β 亚基 2 部分构成的蛋白异二聚体^[2]。序列同源性 α 亚基目前认为有 3 种: HIF-1 α , HIF-2 α 和 HIF-3 α , 均受 O₂ 调节, HIF-1 α 在所有组织细胞中广泛表达, 而 HIF-2 α 则局限表达于内皮细胞、脑、肺、神经嵴细胞; β 亚基属于构建型表达, 不受 O₂ 影响和调节。 α 亚基和 β 亚基均含有螺旋-环-螺旋 - Per/Ant/Sim (basic helix-loop-helix-PAS, bHLH-PAS) 结构域。其中 α 亚基可通过 bHLH-PAS 结构域结合目标 DNA 区段以调控 HIF 相关百余种基因的转录; β 亚基通过 PAS 与 α 亚基结合后对其功能发挥辅助作用, 与保持 HIF 结构稳定性及二聚化引起的活性构象转变有关。

3 HIF-1 通路

随着 HIF-1 的发现, Ratcliffe 和 Semenza 逐步发现在大多数哺乳动物细胞 (包括一些不产生红细胞生成素的细胞) 中都存在利用 HIF-1 启动特定基因表达的 HIF-1 通路。HIF-1 α 入核与 HIF-1 β 形成 HIF-1 后, 在共刺激分子 p300 和 CREB 结合蛋白 (CREB binding protein, CBP) 的辅助下形成转录复合物, 继而识别 DNA 的低氧反应元件 (hypoxia response element, HRE), 从而促进下游基因的转录表达。目前已发现 200 多种可以由 HIF-1 转录调节的下游靶基因, 其中有 81 个靶基因被发现可以

对细胞缺氧反应^[3]。HIF-1通过其下游靶基因可以影响细胞物质代谢、转运,血管生成等相关基因的表达,从而促进细胞对氧气的运输和对低氧环境的适应。

1996年,Semenza证明HIF-1激活了血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,后者在血管的形成中发挥着重要作用。HIF-1介导的相关基因还包括促红细胞生成素(erythropoietin, EPO基因)、葡萄糖转运蛋白1(glucose transporters 1, GLUT1基因)、碳酸酐酶IX基因、促凋亡基因 *BNip3*、神经突起导向因子 *netrin-1* 等^[4-5]。除此之外,HIF-1还可以通过激活转录因子DEC1、DEC2、ETS-1诱导缺氧基因的表达,从而促进缺氧细胞的代谢,维持细胞生存需求。有趣的是,HIF-1的靶基因既包括编码前凋亡蛋白 *NIP3*、*BNIP3*、*Noxa* 等基因,又包括编码抗凋亡蛋白的 *Mcl-1* 基因,这提示前凋亡蛋白和抗凋亡蛋白的不同比值可能导致细胞对于缺氧有不同的反应。

4 HIF-1的调节

正常氧环境下,HIF-1 α 半衰期极短(<5 min),通过泛素-蛋白酶体途径快速降解;而低氧条件下HIF-1 α 的稳定性增加,进入核内与 β 受体形成HIF-1后能够促进低氧效应基因的转录。目前研究认为,HIF-1的氧调节途径主要包括以下2种:常氧下pVHL蛋白介导的HIF-1泛素化降解;常氧下天冬酰胺羟化酶使HIF-1 α Asp-803羟基化,抑制p300/CBP的作用,从而抑制其转录活性。

4.1 pVHL调控

*VHL*基因定位于染色体3p25-26,是抑癌基因,本身没有催化活性,pVHL是其基因产物。Ratcliffe和Kaelin都曾把研究重点放在HIF-1 α 与pVHL结合的机制。他们通过沉默HIF-1 α 结构域的一个氨基酸——脯氨酸之后,发现pVHL蛋白丧失了泛素化降解HIF-1 α 的功能,从而避免了HIF-1 α 被降解。pVHL有 α 和 β 两个亚结构域: α 与ElonginB、ElonginC、Cullin2形成的复合物结合,这对pVHL空间构相的稳定很重要; β 与HIF-1的 α 亚单位结

合。通过染色体中间缺失实验发现,pVHL与HIF-1 α 氧依赖降解域(ODD)相互作用。有学者认为ElonginC和Cullin2功能类似Skp1和Cdc53^[6]。E3泛素连接酶由Skp1和Cdc53结合F-box中的一个蛋白而组成,即Skp1/Cdc53/Fbox(SCF)复合体。其中,F-box决定了底物识别的特异性。pVHL复合体在结构上类似一个SCF复合体,其中pVHL起到类似F-box蛋白的作用。pVHL复合体在体外表现出泛素连接酶的活性,可以辨认、募集靶蛋白或底物,使之和泛素连接酶连接并被E2结合酶所降解。pVHL α 、pVHL β 亚单位的突变将影响其与ElonginC或HIF-1的结合,从而产生大量HIF-1的靶基因,比如 *VEGF*、*TGF α* 等基因。总之,pVHL通过结合泛素蛋白可将HIF-1 α 引向相应的蛋白酶体降解,抑制了HIF-1下游基因的表达,从而抑制低氧效应。

4.2 PHD调控

2001年,Ratcliffe等发现pVHL与HIF-1 α 结合需要一种脯氨酸羟化酶(prolyl-4-hydroxylase, PHD)的参与。因为脯氨酸羟化酶需要氧分子才能发挥作用,因此该研究解释了HIF-1 α 在低氧条件下不被降解的原因^[7]。有氧条件下,PHD可以羟基化HIF-1 α 分子的脯氨酸亚基(pro-564或pro-402),羟基化的HIF-1 α 可以结合到pVHL-E3泛素连接酶复合物上,进而被降解。因此PHDs是调节HIF-1 α 的关键酶。正常氧环境中,通过对PHD的调控,可以减少HIF-1 α 的降解,促进局部的低氧效应,增加供氧。

PHD属于Fe²⁺和酮戊二酸依赖的双加氧酶超家族蛋白。目前研究发现PHD家族包括PHD1、PHD2、PHD3和PHD4 4个成员,但研究热点主要集中在前3个。PHD1、2和3的C-末端催化区序列高度同源,但是N-末端序列不同。PHD1主要表达于细胞核,与HIF-1 α 有最高的特异活性。PHD2主要表达于细胞质,而PHD3则在细胞质与细胞核中均有表达。PHD1、PHD2、PHD3均能特异性地羟基化HIF-1 α 氧依赖降解结构域中Pro-402或Pro-564,均需要O₂、Fe²⁺、维生素C和2-酮戊二酸作为底物。由于脯氨酸羟基上的氧原子直接来源于氧气

分子, PHD 必须在有氧情况下才能发挥作用^[8]。

4.3 FIH-1 调控

常氧条件下, HIF-1 α C-端反式活化结构域(C-terminal transcriptional activation domain, C-TAD)中保守性的天冬酰胺-803(Asp-803)发生羟基化,而这种羟基化使得 HIF-1 α 入核后不能募集转录共刺激分子 p300/CBP;反之,低氧条件下, HIF-1 α 蛋白 Asp-803 羟基化取消,入核募集 p300/CBP 后反式作用于低氧反应元件,激活低氧相关基因的转录。因此, HIF-1 α 的 C-TAD 和 p300/CBP 相互作用的调节是控制 HIF 活性的第 2 个“分子开关”。2001 年, Semenza 等人发现一种缺氧诱导因子抑制因子(factor inhibiting HIF-1, FIH-1)。FIH-1 是一种天冬酰胺羟化酶,它特异性地结合于 HIF-1 α 抑制性结构域 aa576-785,阻滞其与 p300/CBP 相互作用,从而抑制 HIF 的转录活性^[9-11]。

5 HIF 与疾病的关系及临床应用

HIF 对机体在低氧条件下发生的一系列生理功能变化起到关键的调控作用。研究发现, HIF 蛋白的稳定表达对缓解贫血、缺血缺氧性疾病和肿瘤等多种疾病具有重要作用。

5.1 肾性贫血

肾性贫血为慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)最常见的并发症之一。随着 CKD 进一步发展, CKD 相关贫血的发病率及严重程度逐渐增加。与常规的贫血比较,肾性贫血患者相对更难纠正,患者严重乏力,生活质量低下。肾性贫血主要与 EPO 缺乏和功能性铁缺乏有关。临床上目前治疗肾性贫血的主要方法为 EPO 激素替代,阿法依伯汀(epoetin)等红细胞生成刺激剂(erythropoiesis-stimulating agents, ESA)并加静脉铁剂,皮下注射给药。传统治疗虽然能明显改善患者症状,但却有以下问题:易引发心脑血管疾患;高血压并发症增加;必需合并补充铁剂;部分患者出现 ESA 低反应或 EPO 抵抗;给药途径受限等。因此探寻小分子靶向药物来调节低氧诱导下红细胞生成,成为新的研究热点。

HIF 可以调控 EPO 表达基因的转录,而脯氨酰羟化酶(PHD)抑制剂能有效稳定 HIF,增加 HIF 的含量,从而达到治疗的目的^[12]。3~6 岁雄性健康恒河猴长期口服 PHD 抑制剂 FG-2216 后,给药耐受性好,红细胞生成显著增加,可预防每周静脉切开引起的贫血^[13]。但 FG-2216 在 II 期临床研究中出现患者致命性肝坏死以及肝酶异常升高,于是 FibroGen 公司开发了第二代口服小分子 PHD 抑制剂罗沙司他(Roxadustat, FG-4592)。

罗沙司他通过模拟 PHD 的底物之一酮戊二酸抑制 PHD,影响 PHD 在维持 HIF 生成和降解速率平衡方面的作用,从而达到纠正贫血的目的^[14-15]。2 项在中国开展的多中心、随机对照研究(CTR20150608 及 CTR20150609)均发现,与传统 ESA 药相比,罗沙司他能够更稳定地刺激 EPO 产生并维持在生理水平。口服罗沙司他胶囊后,血液或腹膜透析、非透析的 CKD 患者平均血红蛋白水平均明显升高,且高血压合并症的发病率明显低于传统 ESA 组。2018 年 12 月,国家药品监督管理局批准罗沙司他胶囊(商品名:爱瑞卓)上市,用于治疗正在接受透析治疗的 CKD 患者引起的贫血。除此之外,有多种 PHD 抑制剂进入到临床研究,目前 vadadustat (AKB-6548)、daprodustat (GSK-1278863)处于 III 期临床研究中, molidustat (BAY85-3934)、enarodustat (JTZ-951)处于 II 期临床研究中, TP-0463518 处于 I 期临床研究阶段。

5.2 缺血缺氧性疾病

心肌缺血的最初特征是 HIF-1 表达明显增加,因此 HIF-1 α 表达可作为心肌急性缺血的重要时间指标。2004 年 Huang 的一项实验研究发现,敲除小鼠心肌细胞 HIF-1 α 后,促血管生成因子表达量明显下调,毛细血管密度、心脏收缩力及舒张功能均有所下降。急性心肌缺血的大鼠,心肌内注射 HIF-1 α DNA 后,缺血区及周围区新生血管生成明显增加^[16]。除此之外, HIF-1 α 也参与了心肌缺血预处理的保护作用。

在缺氧缺血性脑损伤后,脑组织中 HIF-1 α 浓度升高,上调各种与促细胞存活和血管生成相关基因的表达,从而促进脑血流灌注量增加、神经发生

增多以及突触外向生长激活,降低脑组织损伤。2007年,李丽华等发现在新生大鼠缺氧缺血性脑损伤模型中,HIF-1 α 可以明显下调促凋亡蛋白 Caspase-3 的表达,从而减少神经元死亡,起到神经保护作用。此外,2000年,Semenza 参与的一项研究发现 HIF-1 α 也参与了脑低氧预适应的保护作用^[17]。

HIF-1 α 在缺氧性肺动脉高压的形成中发挥了重要的作用。持续缺氧导致的大鼠肺动脉高压伴随着 HIF-1 α 的表达显著增加。慢性肾脏缺血性损伤中也存在缺氧,通过预处理使 HIF-1 通路激活后,可促进肾脏对抗急性缺血性肾损伤。

5.3 肿瘤

随着实体肿瘤的增大,其内部由于不能得到足够、及时的血液供应,处于局部缺血缺氧状态。肿瘤细胞会激活一系列分子信号传导通路以适应低氧环境,同时增强肿瘤侵袭性和对放化疗的抗拒性,致使疗效下降。研究发现,HIF-1 α 在宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌、食管癌、结肠癌、前列腺癌和肺癌等多种肿瘤组织中过表达^[18-19]。HIF-1 α 在良性肿瘤组织和邻近的正常组织中处于正常水平,在多种原发性恶性肿瘤中显著升高,多种转移性肿瘤中 HIF-1 α 的表达显著高于原发瘤^[20]。

HIF-1 α 在维持肿瘤细胞增殖方面发挥重要的作用。研究发现,HIF-1 α 阳性细胞主要出现于在癌灶坏死周围,提示 HIF-1 α 可能促进肿瘤生长。在乳腺癌、胰腺癌和结肠癌中,HIF-1 α 与增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)或 ki-67 呈正相关,说明 HIF-1 α 可能促进了肿瘤细胞增殖^[21-23]。

HIF 可以通过改善葡萄糖代谢,促进 VEGF、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)和血管生成素(angiotensin)的表达,参与肿瘤细胞低氧适应,从而在血管生成中发挥关键作用^[24]。除此之外,HIF-1 α 还可以影响肿瘤细胞的凋亡和耐药性^[25-27]。鉴于 HIF-1 α 在肿瘤发生、发展中的重要作用,抑制 HIF-1 α 的表达,阻断缺氧信号传递等已经成为肿瘤治疗的新方向。目前已有多种抗癌药物通过不同作用环节干扰 HIF-1 α 的合

成、稳定性及活性,进而阻断其生物作用。比如布洛芬和 2-甲氧基雌二醇(2-methoxyestradiol, 2ME2)可以显著地抑制肿瘤细胞中 HIF-1 α 的蛋白表达,从而减少缺氧条件下 VEGF 蛋白的表达,抑制肿瘤血管的形成而发挥抗癌作用^[28-29]。

然而,有趣的是,HIF-1 α 不仅帮助肿瘤适应低氧,同时也帮助 T 细胞适应肿瘤的缺氧微环境,从而更有效地杀死癌细胞。T 细胞在癌症部位的浸润通常被理解为免疫识别的标志,最大限度地利用浸润的 T 细胞的抗肿瘤潜能是目前研究的热门。最新研究发现,CD8⁺T 细胞中 HIF-1 α 和靶基因 VEGF-A 缺失减少了 T 细胞对肿瘤的浸润和杀伤力,促进肿瘤生长,同时也改变了肿瘤血管形成^[30]。

5.4 其他疾病

HIF-1 α 是缺氧缺血反应信号通路的一个关键蛋白,可以发挥多重作用,以其为靶点还可以用于动脉末梢性疾病、炎症性胃肠道疾病、伤口愈合、帕金森病、骨修复和骨再生、急性肺损伤、急性肾损伤、传染性疾病和器官移植等疾病的治疗,具有很大的应用前景。

6 结论

William G. Kaelin Jr, Sir Peter J. Ratcliffe 和 Gregg L. Semenza 3 位科学家在缺氧诱导因子通路方面的重大发现,为研究细胞低氧适应机制奠定了基础,为研究人员打开了一个全新的视野,为贫血、肿瘤和缺血缺氧性疾病等多种疾病的相关机制研究和治疗铺平了道路。后续的各项研究拓宽了 HIF 通路的调节网络,并通过大量的科研实验和临床研究,研制出了多种治疗药物,为疾病的预防和治疗带来了新的转机。随着科学家对低氧适应机制的进一步了解,该领域的研究成果也将被应用到更多的疾病治疗中。

参考文献(References)

- [1] Semenza G L, Rue E A, Iyer N V, et al. Assignment of the hypoxia-inducible factor 1 α gene to a region of con-

- served synteny on mouse chromosome 12 and human chromosome 14q[J]. *Genomics*, 1996, 34(3): 437–439.
- [2] Wang G L, Semenza G L. Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1995, 270(3): 1230–1237.
- [3] Benita Y, Kikuchi H, Smith A D, et al. An integrative genomics approach identifies hypoxia inducible factor-1 (HIF-1)-target genes that form the core response to hypoxia[J]. *Nucleic Acids Research*, 2009, 37(14): 4587–4602.
- [4] Mole D R, Blancher C, Copley R R, et al. Genome-wide association of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α and HIF-2 α DNA binding with expression profiling of hypoxia-inducible transcripts[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2009, 284(25): 16767–16775.
- [5] Kim J W, Tchernyshyov I, Semenza G L, et al. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: A metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia[J]. *Cell Metabolism*, 2006, 3(3): 177–185.
- [6] Bai C, Sen P, Hofmann K, et al. SKP1 connects cell cycle regulators to the ubiquitin proteolysis machinery through a novel motif, the F-box[J]. *Cell*, 1996, 86(2): 263–274.
- [7] Hon W C, Wilson M I, Harlos K, et al. Structural basis for the recognition of hydroxyproline in HIF-1 α by pVHL[J]. *Nature*, 2002, 417(6892): 975–978.
- [8] Mcneill L A, Hewitson K S, Gleadle J M, et al. The use of dioxygen by HIF prolyl hydroxylase (PHD1)[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2002, 12(12): 1547–1550.
- [9] Mahon P C. FIH-1: A novel protein that interacts with HIF-1 α and VHL to mediate repression of HIF-1 transcriptional activity[J]. *Genes & Development*, 2001, 15(20): 2675–2686.
- [10] Hewitson K S, Mcneill L A, Riordan M V, et al. Hypoxia-inducible factor (HIF) asparagine hydroxylase is identical to factor inhibiting HIF (FIH) and is related to the cupin structural family[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(29): 26351–26355.
- [11] Lando D, Peet D J, Gorman J J, et al. FIH-1 is an asparaginyl hydroxylase enzyme that regulates the transcriptional activity of hypoxia-inducible factor[J]. *Genes Development*, 2002, 16(12): 1466–1471.
- [12] Muchnik E, Kaplan J. HIF prolyl hydroxylase inhibitors for anemia[J]. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2011, 20(5): 645–656.
- [13] Hsieh M M, Linde N S, Wynter A, et al. HIF prolyl hydroxylase inhibition results in endogenous erythropoietin induction, erythrocytosis, and modest fetal hemoglobin expression in rhesus macaques[J]. *Blood*, 2007, 110(6): 2140–2147.
- [14] Del Vecchio L, Locatelli F. Roxadustat in the treatment of anaemia in chronic kidney disease[J]. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2018, 27(1): 125–133.
- [15] Haase V H. HIF-prolyl hydroxylases as therapeutic targets in erythropoiesis and iron metabolism[J]. *Hemodialysis International*, 2017(21): 110–124.
- [16] Shyu K G, Wang M T, Wang B W, et al. Intramyocardial injection of naked DNA encoding HIF-1 α /VP16 hybrid to enhance angiogenesis in an acute myocardial infarction model in the rat[J]. *Cardiovascular Research*, 2002, 54(3): 576–583.
- [17] Bergeron M, Gidday J M, Yu A Y, et al. Role of hypoxia-inducible factor-1 in hypoxia-induced ischemic tolerance in neonatal rat brain[J]. *Annals of Neurology*, 2000, 48(3): 285–296.
- [18] Cha S T, Chen P S, Johansson G, et al. MicroRNA-519c suppresses hypoxia-inducible factor-1 α expression and tumor angiogenesis[J]. *Cancer Research*, 2010, 70(7): 2675–2685.
- [19] Gravdal K, Halvorsen O J, Haukaas S A, et al. Proliferation of immature tumor vessels is a novel marker of clinical progression in prostate cancer[J]. *Cancer Research*, 2009, 69(11): 4708–4715.
- [20] Ryan H E, Poloni M, McNulty W, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α is a positive factor in solid tumor growth[J]. *Cancer Research*, 2000, 60(15): 4010–4015.
- [21] Baba Y, Noshio K, Shima K, et al. HIF1A Overexpression is associated with poor prognosis in a cohort of 731 colorectal cancers[J]. *American Journal of Pathology*, 2010, 176(5): 2292–2301.
- [22] Griffiths E A, Pritchard S A, Mcgrath S M, et al. Increasing expression of hypoxia-inducible proteins in the Barrett's metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence[J]. *British Journal of Cancer*, 2007, 96(9): 1377.
- [23] Speisky D, Duces A, Bièche I, et al. Molecular profiling of pancreatic neuroendocrine tumors in sporadic and Von Hippel-Lindau patients[J]. *Clinical Cancer Research*, 2012, 18(10): 2838–2849.
- [24] Ajith T A. Current insights and future perspectives of hy-

- poxia-inducible factor-targeted therapy in cancer[J]. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 2018, 30(1): 11-18.
- [25] Fan L, Diao L, Chen D. Expression of HIF-1 alpha and its relationship to apoptosis and proliferation in lung cancer[J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2002, 21(3): 254.
- [26] Ghafar M A, Anastasiadis A G, Chen M W, et al. Acute hypoxia increases the aggressive characteristics and survival properties of prostate cancer cells[J]. *The Prostate*, 2003, 54(1): 58-67.
- [27] Talks K L, Turley H, Gatter K C, et al. The expression and distribution of the hypoxia-inducible factors HIF-1alpha and HIF-2alpha in normal human tissues, cancers, and tumor-associated macrophages[J]. *American Journal of Pathology*, 2000, 157(2): 411-421.
- [28] Palayoor S T, Tofilon P J, Coleman C N. Ibuprofen-mediated reduction of hypoxia-inducible factors HIF-1alpha and HIF-2alpha in prostate cancer cells[J]. *Clinical Cancer Research*, 2003, 9(8): 3150-3157.
- [29] Mabjeesh N J, Escuin D, Lavallee T M, et al. 2ME2 inhibits tumor growth and angiogenesis by disrupting microtubules and dysregulating HIF[J]. *Cancer Cell*, 2003, 3(4): 363-375.
- [30] Palazon A, Tyrakis P A, Macias D, et al. An HIF-1alpha/VEGF-A axis in cytotoxic T cells regulates tumor progression[J]. *Cancer Cell*. 2017, 32(5): 669-683.

Hypoxia adaption in life

——An analysis of Nobel Prize in Physiology or Medicine in 2019

ZHAO Li, LI Jie

Department of Neurobiology, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Abstract Using and adjusting the oxygen is the basic condition for higher organisms. Three British and American scientists, William G. Kaelin Jr, Sir Peter J. Ratcliffe and Gregg L. Semenza, won the Nobel Prize in physiology or medicine in 2019 for discovering the mechanisms by which cells sense and adapt to the oxygen. They have found that the hypoxia inducible factor 1 (HIF-1), an important transcription factor, is widely distributed in chronic hypoxic cells and promotes cells to adapt to the hypoxia. The HIF-1 level is regulated by the oxygen content. Under the high oxygen condition, the HIF-1 is degraded after its modification. Conversely, under the low oxygen condition, the HIF-1 is not degraded and promotes the expression of the hypoxia related genes such as the erythropoietin through the transcriptional regulation. This paper reviews the discovery and the basic molecular mechanism of the HIF-1, as well as its clinical application values.

Keywords Nobel Prize in Physiology or Medicine in 2019; hypoxia adaption; hypoxia-inducible factors 1 ●



(责任编辑 徐丽娇)