点 评

2016 年拉斯克基础医学研究奖: 氧感应——人类生存的秘密

李自茹, 张炜真*

北京大学医学部生理学与病理生理学系, 100191 北京

* 联系人, Email: weizhenzhang@bjmu.edu.cn

收稿日期: 2016-10-09; 接受日期: 2016-10-18; 网络版发表日期: 2016-12-08

2016 年拉斯克基础医学研究奖授予了三位科学家, 分别是哈佛医学院的 William G. Kaelin, 牛津大学的 Peter J. Ratcliffe, 以及霍普金斯大学的 Gregg L. Semenza. 三位科学家发现了人类和大多数动物细胞赖以生存的基本途径, 即感应氧气并根据其多少进行适应性调节. 拉斯克奖在美国生物医学界享有崇高的声誉. 71 年来, 拉斯克奖授予了在人类健康方面做出杰出贡献的科学家、临床医生以及其他职业领域的人们. Kaelin, Ratcliffe 以及 Semenza 揭示了细胞在不同氧供应条件下精细调控自身生理代谢的核心分子, 为贫血、心血管疾病、黄斑退行性病变以及肿瘤等多种疾病开辟了新的临床治疗途径.

1 HIF-1: 低氧基因

氧感应和氧稳态调控的研究始于促红细胞生成素(erythropoietin, EPO). 众多生物体以红细胞作为氧气载体运输到全身各处. 众所周知, 氧气是众多生化代谢途径的电子受体. 当氧气缺乏时, 肾脏分泌 EPO 刺激骨髓生成新的红细胞. 当时人们并不清楚细胞如何感应氧气并控制 EPO 基因的表达. 在 20 世纪 90 年代初, Semenza 和 Ratcliffe 发现了一个转录增强子, 它不仅随着氧浓度的改变发生相应的改变, 还可以

控制 EPO 的表达水平. 如果将该 DNA 片段插入某基因旁, 则该基因会被低氧条件诱导表达. 在缺氧的条件下, 核蛋白黏附于该 DNA 的控制区. 相反, 改变该 DNA 片段的序列, 则会消除核蛋白的黏附, 从而阻断低氧诱导基因的表达. 1995 年, Semenza 和 Wang 纯化了缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)并发现其包含两个蛋白: HIF-1 α 和 HIF-1 β ^[1]. 在从低氧到高氧变化的过程中, HIF-1 α 会快速地消失. 在低氧条件下, HIF-1 结合并激活靶基因, 例如促红细胞生成素以及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等, 这些蛋白在红细胞生成以及血管新生等方面发挥着重要作用. 因此, HIF 通过红细胞和血管新生介导了机体在低氧条件下的适应性反应. 相反, HIF-1 α 缺失则导致血管发育以及氧气依赖的基因表达严重受损, 出现胚胎致死^[2]. 这些发现为 HIF-1 作为低氧条件下协调机体生理反应网络的核心分子奠定了基础.

2 HIF-1 靶基因

随着 HIF-1 及其结合序列的发现, Ratcliffe, Semenza 以及其他科学家迅速扩展了低氧诱导表达基因的种类. 除了 EPO 和 VEGF 外, HIF-1 在哺乳动

引用格式: 李自茹, 张炜真. 2016 年拉斯克基础医学研究奖: 氧感应——人类生存的秘密. 中国科学: 生命科学, 2016, 46: 1434–1436, doi: 10.1360/N052016-00321

英文版见: Li Z R, Zhang W Z. The 2016 Albert Lasker Basic Medical Research Award: Oxygen sensing—a mysterious process essential for survival. Sci China life Sci, 2016, 59: 1195–1197, doi: 10.1007/s11427-016-0314-3

物细胞内结合并激活众多其他基因, 这些基因广泛涉及了代谢调节、血管新生、胚胎发育、免疫和肿瘤等过程. HIF-1 调控编码多种代谢相关基因, 如丙酮酸脱氢酶激酶 1(pyruvate dehydrogenase kinase I, *PDK1*) 基因、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase A, *LDHA*)基因、降解 COX4-1 蛋白酶的 *LONP* 基因、乙酰辅酶 A 脱氢酶(通过氧化脂肪酸生成乙酰辅酶 A), 以及线粒体蛋白基因 *BNIP3* 和 *BNIP3L*(激活线粒体选择性自噬)等. 丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, *PDH*)可以将葡萄糖来源的丙酮酸盐转化为乙酰辅酶 A 并进入线粒体内, 参与线粒体三羧酸(tricarboxylic acid, TCA) 循环. 而 *PDK1* 可以磷酸化 *PDH* 并使其失活. 此外, HIF-1 参与调节细胞周期停滞. HIF-1 过表达抑制 *myc* 活性, 阻断其与复制前复合体蛋白的相互作用, 从而使细胞周期停留在 G1 期. HIF-1 也可以激活细胞周期蛋白基因的表达, 促进肿瘤细胞的生长. 以上研究结果表明, 众多细胞在低氧的条件下, 通过 HIF-1 调控自身多种基因的表达.

3 VHL 依赖性 HIF-1 调控

在低氧环境下, HIF-1 保持稳定(图 1), 从而保证其有充足的时间进入细胞核内并激活靶基因的表达, 最终促进细胞在低氧条件下存活. 一种被称为 Von Hippel-Lindau 疾病(VHLD)的常染色体显性遗传性癌症易感性综合征揭开了氧气是如何调控 HIF-1 的神秘面纱. Von Hippel-Lindau 疾病以多发性肿瘤为特征, 涉及脑、骨髓、视网膜、肾脏、肾上腺等多个重要器官. 在 HIF 被纯化的第二年, 研究 VHLD 和 *VHL* 基因多样性的肿瘤学家 Kaelin 发现 *VHL* 可以通过氧依赖的蛋白水解作用负性调节 HIF^[3]. *VHL* 蛋白是一个多蛋白复合体的组成成分之一, 这一多蛋白复合体在结构和功能上和 SCF (*Skp1/Cdc53* or *Cullin/F-box*)泛素连接酶相似. 缺乏功能性 *VHL* 蛋白的细胞不能降解 HIF, 因此 HIF 靶基因编码的 mRNA 则出现过表达. Ratcliffe 研究组发现缺乏 *VHL* 蛋白的肾脏癌症细胞不能降解 HIF-1 α 和其家族其他成员 HIF-2 α ^[4]. HIF-1 的蛋白水解是通过结合于 *VHL* E3 泛素连接酶进而泛素化实现的.

那么, *VHL* 蛋白又是如何识别 HIF-1 的呢? Kaelin 和 Ratcliffe 随后的研究发现双加氧酶在这一过程中发挥着重要的作用^[5,6]. 这些酶催化了 HIF-1 α 一

图 1 HIF-1 的氧依赖降解

个高度保守的脯氨酸的羟基化. 这一氧依赖的脯氨酸羟基化修饰介导了 HIF-1 的降解. 在氧气充足的条件下, 脯氨酸羟基化促进 HIF-1 α 降解. 随着氧气水平的下降, 脯氨酸的羟基化则会被快速地抑制. 此外, 研究发现天冬酰胺残基的羟基化也可以阻止 HIF-1 α 招募转录共激活子. 这一双保险机制保证了细胞内残留 HIF-1 降解, 从而保证其不会发挥作用^[7].

4 治疗前景

HIF-1 及其相关分子参与调控一系列基因, 这些基因的产物非常广泛地影响重要的生物学过程. 通过调控 HIF 通路从而达到治疗目的的研究方向潜力巨大. 例如: 脯氨酸羟化酶抑制剂对治疗贫血很有帮助. 动物和人体研究结果表明, 这些抑制剂可以保留 HIF-1 并刺激促红细胞生成素基因的表达. 反之, 通过抑制 HIF-1 并阻断肿瘤的血管新生可以为恶性肿瘤的治疗提供新途径. 事实上, 已经有 HIF-2 α 抑制剂治疗肾癌的早期临床试验.

5 总结

正如诺贝尔奖得主兼拉斯克医学研究奖评审团主席 Joseph L. Goldstein 所说, 2016 年的拉斯克奖得主兼具了见解独到、创造力强以及坚持不懈追求医学研究关键问题的精神. 今年的基础医学奖得主使我们深入了解了人类感受氧气并作出反应的重要机制.

参考文献

- 1 Wang G L, Jiang B H, Rue E A, et al. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92: 5510–5514
- 2 Iyer N V, Kotch L E, Agani F, et al. Cellular and developmental control of O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 alpha. *Genes Dev*, 1998, 12: 149–162
- 3 Iliopoulos O, Levy A P, Jiang C, et al. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 10595–10599
- 4 Maxwell P H, Wiesener M S, Chang G W, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature*, 1991, 399: 271–275
- 5 Maxwell P H, Wiesener M S, Chang G W, et al. Biochemical purification and pharmacological inhibition of a mammalian prolyl hydroxylase acting on hypoxia-inducible factor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 13459–13464
- 6 Epstein A C, Gleadle J M, McNeill L A, et al. *C. elegans* EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation. *Cell*, 2001, 107: 43–54
- 7 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. *Genes Dev*, 2002, 16: 1466–1471