

•专题报告摘要•

[文章编号] 1007-3949(2007)15-07-0528-01

缺氧诱导因子——一种缺氧条件下被激活的转录因子

马雅奎, 宋剑南

(中国中医科学院中医基础理论研究所, 北京市 100700)

[关键词] 病理学与病理生理学; 缺血性心脑血管疾病; 缺氧诱导因子; 基因治疗

心脏和脑组织血流减少或暂停, 导致心脑血管组织缺氧, 对心脏和脑造成进一步的损伤。对于缺氧这一病理生理刺激, 机体通过适应性的变化调节机制维持自身的稳定。其中, 缺氧激活的缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)是目前为止发现的唯一的一个特异性缺氧状态下发挥活性的转录因子。HIF通过调节一系列靶基因来调节血管舒张和新生血管生成、红细胞生成和抗炎反应, 从而改善心脑血管组织缺氧和损伤。

缺氧诱导因子(HIF-1)是由HIF-1 α 和HIF-1 β 亚单位组成的异源二聚体转录因子。有氧时, 氧敏感的脯氨酰羟化酶(PHD)羟化HIF-1 α 氧依赖降解区(ODD)的脯氨酸残基(p402和p564), 从而使肿瘤抑制因子VHL识别HIF-1 α , 导致HIF-1 α 被E3泛素化-蛋白酶降解。而在缺氧情况下, 由于氧依赖的PHD酶活性下降, HIF-1 α 降解受到抑制, 其半衰期明显延长, 稳定的HIF-1 α 和HIF-1 β 形成异源二聚体, 并与其他转录因子(如p300/SRC)一起形成转录复合物, 与靶基因DNA调节区缺氧反应元件(HRE)上的HBS结合, 启动靶基因表达。受HIF-1调节的靶基因涉及红细胞的产生、细胞的增殖、分化和生存、葡萄糖和能量的代谢、铁代谢、基质的代谢、pH值调节等多方面。值得注意的是HIF-1调节许多与血管收缩舒张和血管形成有关的基因, 如: VEGF、VEGFR-2、纤溶酶原激活物抑制剂1(PAI-1)、肾上腺髓质素(ADM)、内皮素1、NO合酶2(NOS-2)、血红素氧合酶1(HO-1)和 α 1 β 肾上腺素受体等。HIF-1调控的这些基因和蛋白均以不同的方式参与了细胞对缺氧的适应过程, 从而增加了细胞在缺氧环境下的生存能力。特别是VEGF和促血管生成的其他血管源性因子的表达, 在动脉硬化导致的缺血过程中新生血管生成、缺血预处理和细胞炎症反应中起到了重要作用。

近年来, 通过构建载体提高HIF表达水平在缺血性心脑血管基因治疗的实验和临床中取得和很大进展。目前常用的安全载体有以下几种: (1) 重组腺病毒载体Ad2/HIF-1 α /VP16。这种载体用于预处理保护缺血再灌注的心肌。将其导入心肌细胞中使HIF-1 α 稳定表达, 能上调VEGF等靶基因的表达。最近, 此载体在临床上应用于治疗严重的下肢缺血, 达到了良好的疗效(32例病人中14例疼痛消失和18例病人中5例溃疡完全治愈)。(2) 通过构建几个重复的HRE驱动治疗基因的表达的载体, 将3~9个含有HBS的HRE序列连接到治疗基因上, 在缺氧条件下足够引起治疗基因的表达。(3) 通过构建一个含有HIF-1 α 的ODD区复杂的转录因子驱动治疗的靶基因表达的载体, 在缺氧条件下由于ODD的稳定, 使这种复合物量增多, 诱导治疗的靶基因表达。(4) 含外来刺激调节启动子序列的载体: 如四环素依赖启动子载体、rapamycin依赖启动子载体等。

基因治疗通过调节HIF-1表达, 来进一步调控靶基因从而抑制血管收缩, 促进血管生成, 重建血运, 从而改善缺血组织中血液供应, 减少缺血造成的损伤, 成为一种新的治疗手段。

(此文编辑 胡必利)