

因为诺奖，这只小鼠被翻红

南模生物自主研发的HIF-1 α 条件性基因敲除 (HIF-1 α -CKO) 小鼠模型，可用于研究HIF-1 α 的生理功能、HIF-1 α 基因相关的疾病发生机制及治疗方案，相信，HIF-1 α 条件性基因敲除小鼠一定会是HIF相关通路研究中的重要资源。

瑞典当地时间10月7日，诺贝尔奖委员会总秘书长托马斯·佩尔曼宣布，2019年诺贝尔生理学或医学奖授予小威廉·G·凯林 (William G. Kaelin, Jr.)、彼得·J·拉特克利夫爵士 (Sir Peter J. Ratcliffe) 和格雷格·L·塞门扎 (Gregg L. Semenza)，以表彰他们在细胞氧气感知方面的研究。

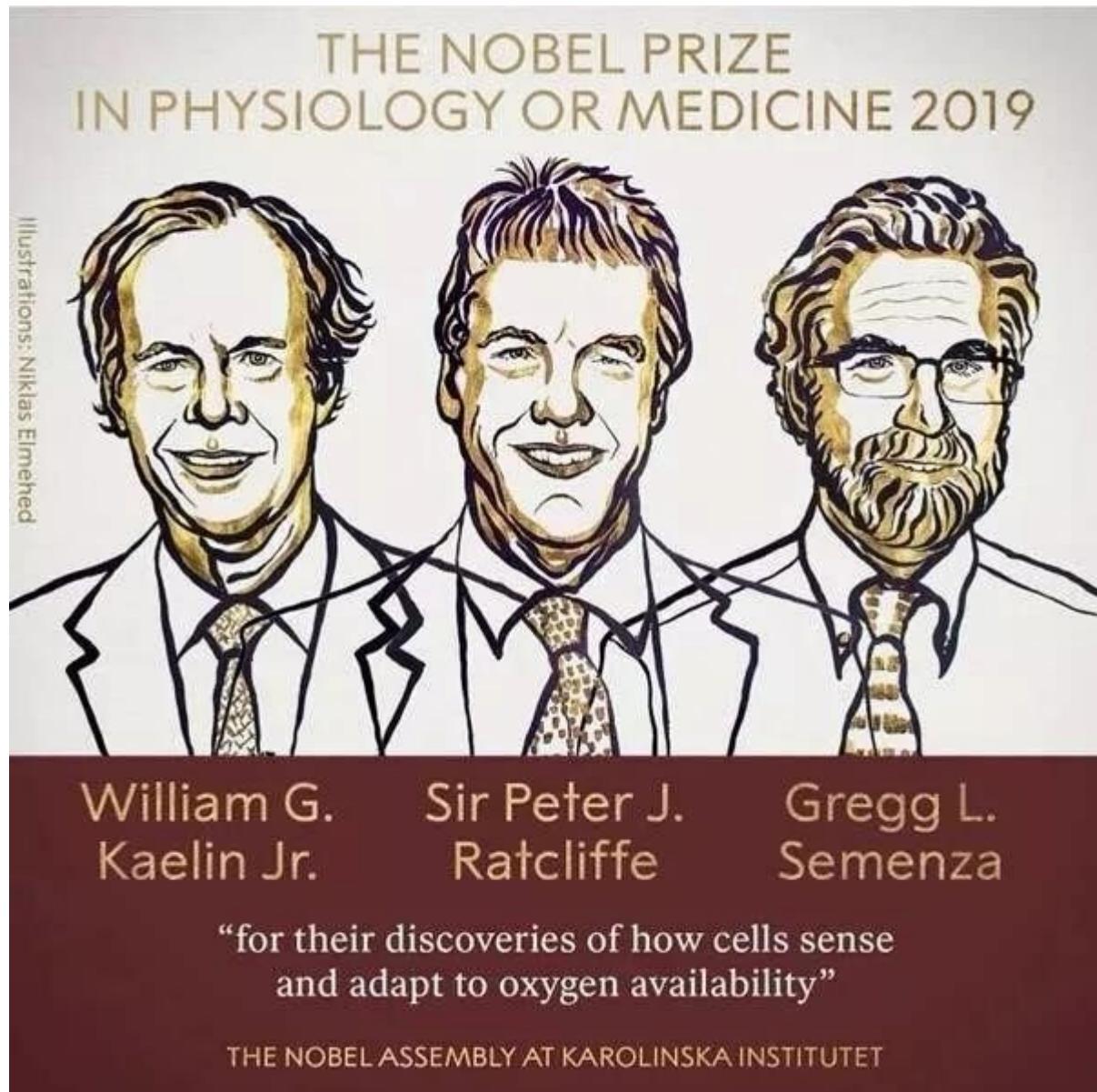


Fig1. 2019年诺贝尔生理学或医学奖获奖人，图片来源诺贝尔奖官网

三位获奖者的发现都是围绕着缺氧诱导因子 (HIF) 的作用展开。HIF自身是异源二聚体，由HIF-1 α (对氧敏感的部分) 及芳香烃受体核转位因子 (ARNT, 与氧含量无关) 的基因产物组成，其中HIF-1 α 是调节HIF氧含量反应的关键因子。他们革命性的发现帮助我们了解了细胞是如何感知并适应环境氧含量的变化。

氧感知通路是什么？

常氧条件下，HIF-1 α 的两个特定位点会被添上羟基，即发生脯氨酰羟化，此时von Hippel-Lindau (VHL)能够识别HIF-1 α 并组成一个复合体，随后通过泛素-蛋白酶途径降解；而在低氧条件下，负责HIF-1 α 羟基化的蛋白被泛素-蛋白酶途径降解，因此未经羟基化的HIF-1 α 可进入细胞核中，与ARNT相作用并结合到缺氧调控基因的特定DNA序列上，从而启动目的基因转录。

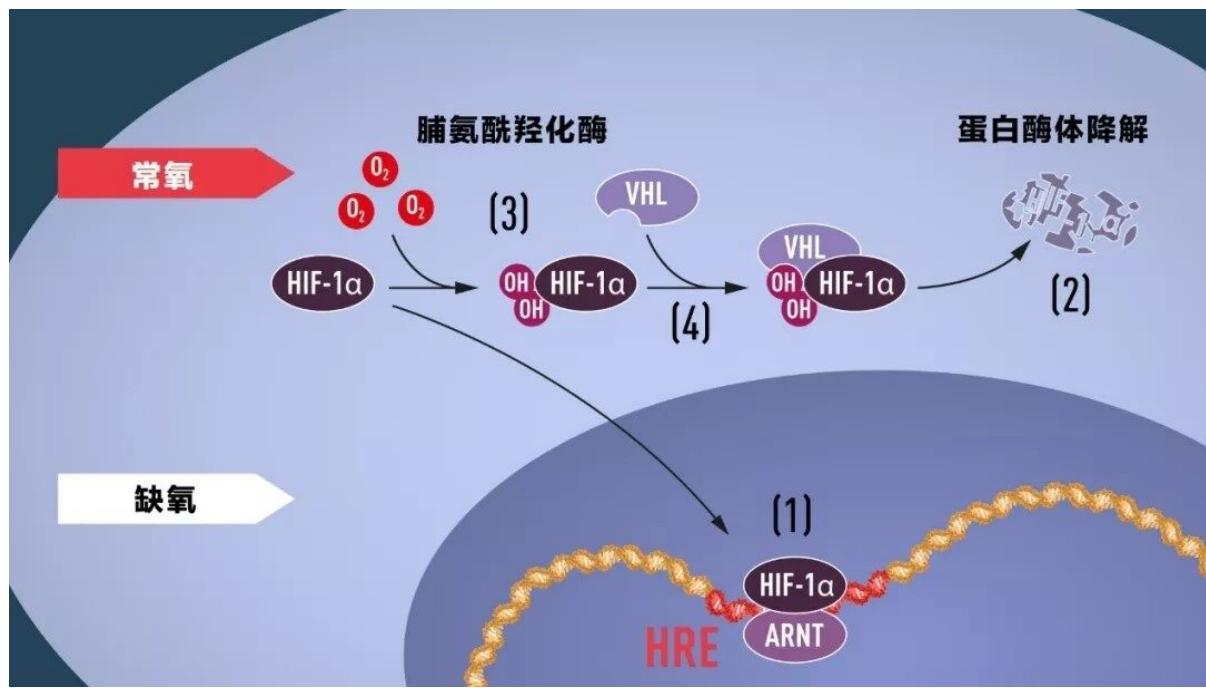


Fig2. 氧感知通路示意图，图片来源诺贝尔奖官网

动物细胞感知不同氧气浓度并且及时调节基因的表达，对于动物的生存至关重要。HIF-1 α 作为生理性和病理性低氧过程中最主要的效应因子，直接或间接调控了许多与低氧有关的基因。目前，已有超过70个基因被报道为HIF-1 α 的直接靶基因，这些基因主要涉及新生血管生成、代谢适应性调节、凋亡的诱导与抵抗以及细胞迁移与浸润等生物学功能。

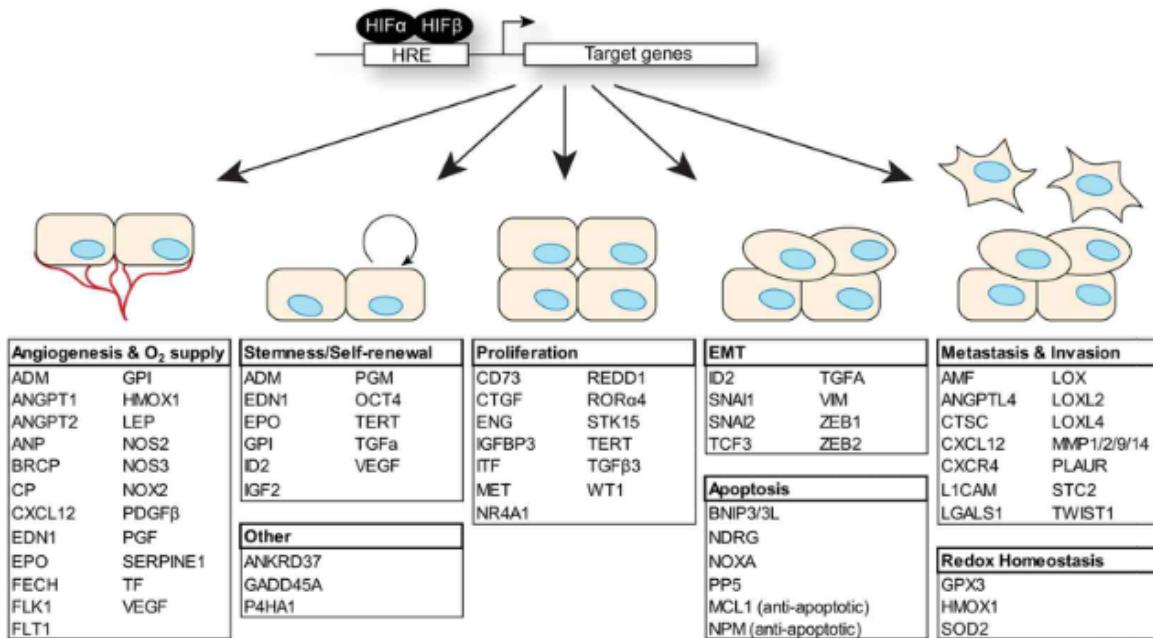


Fig3. HIF诱导表达的部分基因，图片来源：Dengler, V.L., M. Galbraith, and J.M. Espinosa, Transcriptional regulation by hypoxia inducible factors. Crit Rev Biochem Mol Biol, 2014. 49(1): p. 1-15.

自三位获奖者最早的开拓性发现以来，许多研究小组也加入了HIF通路的研究。近些年，利用基因修饰小鼠研究HIF-1 α 在机体细胞、组织发育，生理及病理过程中的作用及机制，已经取得了许多有意义的发现。下面为大家简单介绍HIF-1 α 在常见疾病中的研究应用。

HIF-1 α 小鼠模型选择

1998年，Ryan^[1]和Iyer^[2]分别报道了HIF-1 α 全身性敲除小鼠会出现致死的表型。大多数小鼠死于胚胎发育第9天，主要表现为心血管、神经系统发育缺陷和间充质细胞的大量死亡。进一步研究发现HIF-1 α ^{-/-}胚胎于E8.0d出现明显异常，主要表现为：胚胎变小，卵黄囊血管明显异常，缺乏规整的血管分支，神经管形态异常或不闭合，体节减少，神经褶无血管网等。

由于HIF-1 α ^{-/-}小鼠于胚胎发育早期死亡，因此不能用于研究HIF-1 α 在胚胎发育后期及出生后各种生理、病理过程中的作用，但利用HIF-1 α 条件性敲除小鼠可解决上述问题。

HIF-1 α 与肿瘤

肿瘤血管生成在肿瘤生长和转移中起着重要作用，是肿瘤生长、侵袭、转移和复发的先决条件，它依赖于缺氧肿瘤内血管生成因子和抑制因子的动态平衡。自然杀伤(NK)细胞是淋巴细胞的一个亚群，它具有独特的杀伤癌细胞并浸润到缺氧肿瘤内部的功能，但是对于NK细胞在肿瘤血管生成中的作用目前仍不明确。为了检测HIF-1 α 在NK细胞中的作用，研究人员^[3]在NK细胞中敲除HIF-1 α ，结果发现肿瘤生长受到抑制，主要血管生成因子（如VEGF）的生物利用度得以增加，这些新发现为考虑和靶向NK细胞缺氧反应提供了理论基础。

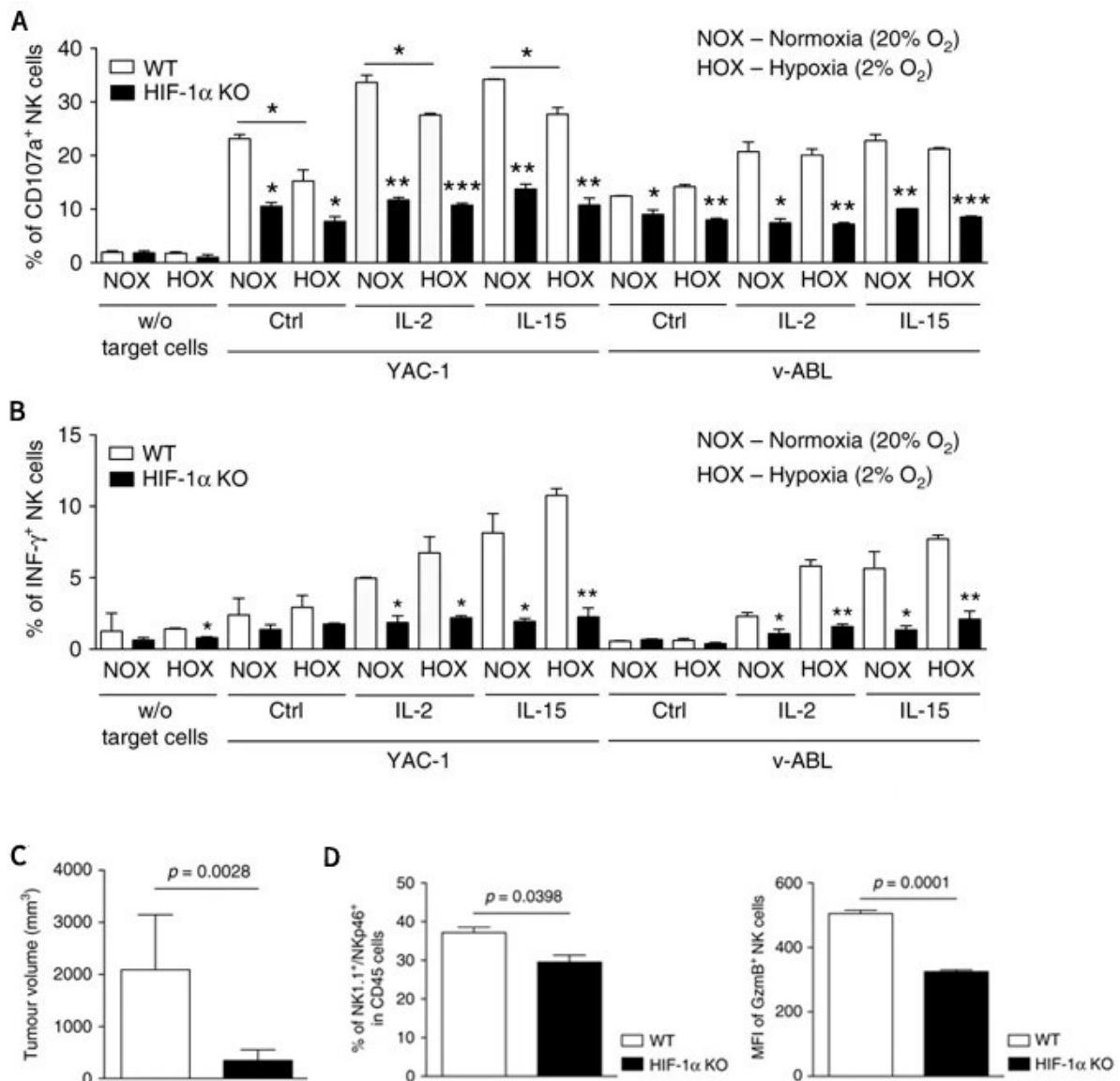


Fig4. HIF-1 α 敲除与肿瘤生长

HIF-1 α 与骨发育

骨发育规律而有序的过程依赖一系列生长因子、生物分子及信号传导通路的精密而准确调控。鉴于骨发育过程中存在明显低氧状态, Shao^[4]等研究者分别在间充质细胞水平及成骨细胞水平敲除HIF-1 α , 以深入探讨HIF-1 α 在骨发育各个阶段的作用及其调控机制。结果发现: 在间充质细胞水平敲除HIF-1 α (Dermol-Cre, HIF-1 α ^{fl/fl}) 后, E13.5天至PO(新生小鼠)小鼠较对照组体积减小, 发育迟缓。在成骨细胞水平敲除HIF-1 α (OC-Cre, HIF-1 α ^{fl/fl}) 后, 敲除组软骨内成骨较对照组血管形成减少, 新骨形成速度减慢, 骨量减少, 膜内成骨未见明显影响。以上研究结果初步建立起以HIF-1 α 为中心的, 骨发育氧感应机制的生物学信息调节框架。

HIF-1 α 与肠炎

炎症性肠病微循环中, 缺氧是其的重要特征之一, 这预示着HIF因子在缺氧损伤的调节中起关键作用。Tang^[5]等研究者对肠上皮特异性HIF-1 α 敲除小鼠(HIF-1 α \triangle IEC)给予葡聚糖硫酸钠(DSS)处理, 诱导出溃疡性结肠炎动物模型。结果发现: DSS处理后, HIF-1 α \triangle IEC小鼠体重急剧下降, 结肠长度发生缩短, HE

染色显示HIF-1 α Δ IEC小鼠结肠破坏更严重, mRNA分析显示促炎因子水平更高。此外, 肠炎条件下, 敲除鼠体内Tregs上调受到抑制。以上结果表明HIF-1 α 在诱导产生Tregs和调节肠道炎症中具有重要作用。

今年三位诺贝尔生理学或医学奖获得者的开创性发现, 解释了生命中最重要的氧适应机制, 关注诺贝尔奖得主及其研究成果无疑是一次集体科普。不可否认, 关于HIF通路的研究还是一个漫长的过程, 许多新的疾病发生机制还有待于科研工作者的不断探究。

南模生物自主研发的**HIF-1 α 条件性基因敲除 (HIF-1 α -CKO) 小鼠模型**, 可用于研究HIF-1 α 的生理功能、HIF-1 α 基因相关的疾病发生机制及治疗方案, 相信, **HIF-1 α 条件性基因敲除小鼠一定会是HIF相关通路研究中的重要资源**。

请注意, 目前HIF-1 α 条件性基因敲除小鼠有活体供应哦! ([进入订购页面](#))

参考文献:

- 【1】Ryall H, Lo J, Johnson R, et al. HIF-10tis required for solid tumor formation and embryonic vascularization[J]. EMBO J. 1998, 17: 3005-3015.
- 【2】Iyer N, Ketch L, Agani F, et al. Cellular and developmental control of O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor-10t[J]. Genes Dev. 1998, 12: 149-162.
- 【3】Krzywinska E1, Kantari-Mimoun C1, Kerdiles Y, et al. Loss of HIF-1 α in natural killer cells inhibits tumour growth by stimulating non-productive angiogenesis. Nat Commun. 2017 Nov 17;8(1):1597.
- 【4】邵进. 低氧/HIF α 通路在小鼠骨发育中的作用及其调控机制[D]. 上海交通大学, 2009.
- 【5】唐含林, 周超, 孙力华. 肠上皮细胞HIF-1 α 对结肠炎的缓解作用及机制研究[J]. 免疫学杂志, 2019(3).