

■ 林愷悌

# 2019 年諾貝爾生理醫學獎—— 缺氧時細胞的 急難自救手冊

在動物體內，氧氣在把養分轉化為能量的代謝途徑中扮演著不可或缺的角色。然而，細胞如何因應環境中氧氣的改變一直是難解的課題，讓我們一起深入了解 3 位諾貝爾獎得主如何找出缺氧時細胞的急難自救手冊。

## 關於諾貝爾生醫獎

2019 年的諾貝爾生醫獎頒給了 3 位傑出的科學家，分別是哈佛大學的 William G. Kaelin、牛津大學的 Peter J. Ratcliffe，以及約翰霍普金斯大學的 Gregg L. Semenza，肯定他們在缺氧研究領域的傑出表現。3 位科學家在 1995 ~ 2001 年之間陸續發現了缺氧誘導因子 (hypoxia-inducible factor, HIF)，以及細胞如何感受環境中氧氣的濃度來調節細胞內 HIF 的量。更重要的是，細胞在缺氧時，如何透過 HIF 自救的詳細機制。

## 氧氣對細胞的重要性

氧氣占大氣的五分之一，是動物體內不可或缺的一部分。要生存不能沒有氧氣。缺乏食物，還可以生存一個月，缺乏水，大概可以堅持幾天，但是如果沒了氧氣，在幾分鐘內就會產生致命的危機。

我們體內有紅血球可攜帶氧氣，讓全身細胞都能得到足夠的氧氣，有分布全身大大小小的血管讓紅血球暢行無阻，有心臟把紅血球抽送到全身，有肺臟讓空氣中的氧氣可以交換到紅血球中。身體甚至會透過頸動脈感測氧氣含量，再回饋給大腦來控制呼吸頻率。費了這麼大的功夫，一切只為了讓全身的細胞都能夠得到氧氣，究竟動物的細胞為什麼對氧氣的需求這麼不可或缺呢？

簡單來說，因為氧氣是細胞內獲得能量 (ATP，三磷酸腺苷) 的重要幫手，我們身體在代謝葡萄糖以獲得能量的過程中需要氧氣的參與才能完成。而身體一切的活動都需要 ATP，缺少足夠的 ATP 就無法維持基礎的代謝，而氧氣在許多代謝途徑中做為電子的受體也扮演十分重要的角色。細胞內氧氣的缺乏影響了許多疾病及其進程，例如癌症、心血管疾病、發炎反應與傷口癒合。

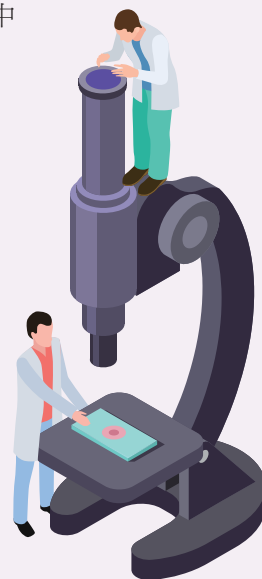
因為氧氣是如此的重要，很久以前，科學家就一直思考究竟細胞是如何偵測環境中氧氣的改變並做出反應呢？若能找到其中的機制，或可從中找到一些疾病的致病原因，並發展出治療該疾病的新契機。

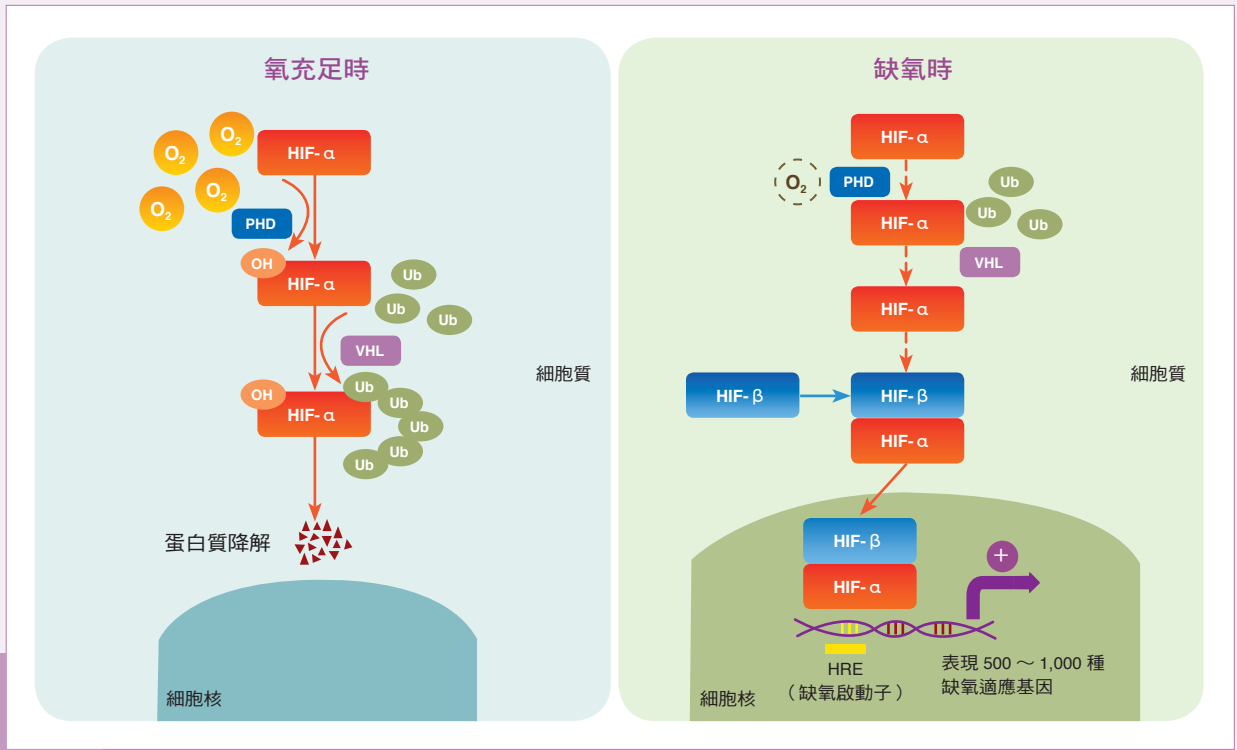
## 諾貝爾獎得主的發現

在 1990 年代早期，Semenza 教授在實驗室試著了解在低氧的情況下，細胞如何啟動基因的表達，讓紅血球的數量增加以攜帶更多的氧氣。他們發現一段十分重要的 DNA 序列：缺氧啟動子序列，當細胞缺氧的時候，這序列就會負責開啟缺氧時所需要的基因。如果把這缺氧啟動子序列置於會發光的基因前，細胞在低氧狀態下就會發光。

之後 Semenza 教授的團隊以這啟動子鑑別出在低氧狀態會與之結合的轉錄因子 (hypoxia inducible factor, HIF，缺氧誘導因子)。接著發現 HIF 含有 2 個蛋白，HIF- $\alpha$  及 HIF- $\beta$ ，當環境從低氧轉到高氧時，HIF- $\alpha$  會隨之消失。然而，雖然 Semenza 教授知道在低氧時，HIF 會刺激許多基因的表達，像是紅血球的數目增加與血管增生，但當時的科學界並不了解為什麼在高氧時 HIF- $\alpha$  會消失，這中間的機制又是什麼。

而在另一個研究領域的 Kaelin 教授於 1995 年開始研究一個看似不相關的主題，一種家族性的遺傳性癌症 Von Hippel-Lindau (又稱 VHL) 的分子機制。他發現這種癌症的病人其腫瘤內的 VHL 蛋白有突變，也觀察到其腫瘤內有不正常的血管增生，以及過多的紅血球生長因子。





細胞如何透過調控缺氧誘導因子 HIF- $\alpha$  適應環境中的氧氣含量而做出相對應的改變 (PHD- prolyl hydroxylases ; Ub-Ubiquitin, 中文稱為泛素; VHL-Von Hippel-Lindau ; HRE-Hypoxia Response Element, 中文稱為缺氧啟動子)。

帶有這 VHL 突變的細胞株，即使在高氧的情況下，仍大量表達與血管增生以及紅血球生長因子相關的基因，顯示 VHL 的突變改變了 HIF- $\alpha$  蛋白在有足夠氧氣下就會消失的現象。因此，遺傳性癌症 Von Hippel-Lindau 可能因為 VHL 的突變，導致細胞在多氧的情況下仍大量表現 HIF- $\alpha$ ，因此不正常地啟動了許多下游基因，進而造成不正常的細胞增生，最終導致癌症的產生。

究竟氧氣的量又是如何被細胞所偵測而決定 HIF- $\alpha$  的表現呢？這中間 VHL 又扮演了什麼角色？這個問題的解答最後由牛津大學的 Ratcliffe 教授所發現。Ratcliffe 教授的團隊在 1999 年時找到了 VHL 與 HIF 的關聯：在有氧氣的時候，VHL 會調節 HIF- $\alpha$  使其被泛素標示，因而被蛋白酶體辨認並降解，但這時仍不清楚細胞是如何辨別環境中氧氣的多寡。

直到 2001 年時，Kaelin 和 Ratcliffe 二位教授同時發表論文才揭露了其中的祕密。他們

發現氧氣是透過修飾 HIF- $\alpha$  上的其中一個胺基酸，使其加上一個 -OH 基，就像是物流公司會幫每一個貨物貼上專屬條碼一樣，氧氣會透過 PHD 酵素的幫忙替 HIF- $\alpha$  貼上一個 OH 的標示，因此就會被 VHL 所辨認而降解。而在缺氧的情況下，HIF- $\alpha$  上的胺基酸不會被修飾，也就不會被 VHL 辨認到，因此不被降解，才有機會與 HIF- $\beta$  結合，一起進到細胞核執行刺激基因表現的工作。

綜合 3 位諾貝爾獎得主的發現可以知道：當環境中有氧氣存在時，氧氣進入細胞後可經由 PHD 的媒介，修飾缺氧誘導因子 HIF- $\alpha$  上的胺基酸，使其可被 VHL 辨認，被 VHL 辨識出的 HIF- $\alpha$  會被蛋白酶體降解而無法執行其功能。而在缺氧的狀態下，因為沒有氧氣可以修飾，HIF- $\alpha$  不會被 VHL 辨認而降解，因此 HIF- $\alpha$  能與 HIF- $\beta$  結合進入細胞核，並激活缺氧適應基因的

表現，目前找到會被 HIF 激活的缺氧適應基因有 500 ~ 1,000 個。

## 缺氧機制在臨床上的重要性

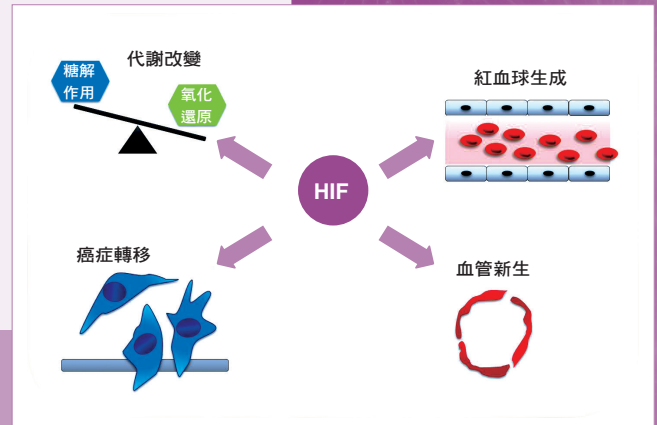
孫子兵法裡面提到：「知己知彼，百戰不殆。」意思是如果能同時掌握自己與敵方的狀態，便能百戰百勝，戰無不克。在醫學與疾病奮鬥的歷史裡也是如此，科學家們都是透過先了解人類如何調節身體的反應，以及為何致病的詳細原因，才能夠從中設計出針對致病分子的藥物。在 3 位科學家辛苦研究發現了細胞感測氧氣的機制後，在臨床上，可以用這機制找出哪些對症下藥的解方應用在病症上呢？

首先，因為缺氧誘導因子 HIF 在缺氧時會啟動紅血球生長因子的基因，因此若能夠讓 HIF- $\alpha$  在氧氣正常時不被降解，想必可以有效刺激紅血球的生成。因此目前針對貧血所引起的相關病症，製藥公司正努力開發 PHD 的抑制劑，使氧氣無法透過 PHD 去標記 HIF- $\alpha$ ，就不會被 VHL 降解。在動物及人體實驗中都證明，干擾 PHD 可以增加血管生長及紅血球再生，可有效治療腎衰竭引起的貧血、組織缺血和組織再生。

相反地，有一些疾病卻需要降解或抑制 HIF- $\alpha$  來作治療，其中影響最大的就是癌症的生長與轉移。癌細胞在不正常分裂的過程中，漸漸形成了腫瘤的團塊，隨著腫瘤越長越大，腫瘤中間的癌細胞會開始得不到足夠的氧氣而難以生存。因此癌細胞內的 HIF- $\alpha$  因為缺氧不會被 VHL 降

解，而能夠進到細胞核內與 HIF- $\beta$  結合，引發一連串的訊號傳遞。

這一連串的訊號傳遞會激活幾百個缺



缺氧誘導因子 HIF 所調控的主要生理功能

氧適應基因，使癌細胞得以繼續存活。這幾百個缺氧適應基因就像是細胞在缺氧時的急難救助手冊，手冊裡記載著如何刺激血管新生，以便讓缺氧的癌細胞附近有新的血管形成以得到氧氣，同時方便癌細胞沿著新生的血管轉移到其他器官。

手冊也記載著癌細胞如何透過改變代謝的路徑以減少氧氣的需求，並教導原本不會轉移的癌細胞轉換為間質細胞的形態，增加其移動力與侵犯力。因此會開始移動到身體的循環系統，漂流全身直到抵達另一個適合的器官，並在該處著陸生長，我們稱之為癌症轉移。許多製藥公司現在都在努力開發 HIF 的抑制劑，希望未來可以有效地阻止癌症的生長與轉移。

總結而言，感謝 3 位諾貝爾獎得主的努力，我們現在對於細胞如何感受到環境中氧氣的量，以及細胞如何因應環境中氧氣的改變，有了更多的了解。更重要的是，當我們對於這其中的機制有所了解後，就有辦法對症下藥，以這機制設計適合的藥物對抗相關的疾病。

林愷悌

清華大學生物科技研究所

