

## 内皮 PAS 区域蛋白 1 与低氧适应关系的研究进展

韩永建, 常荣

**【摘要】** 在低氧环境下, 机体会出现一系列病理生理改变, 藏族人群长期居住在高原, 对高原的低氧环境有极强的适应能力, 这种适应可能与长期自然选择导致的基因变异有关。目前, 内皮 PAS 区域蛋白 1 (EPAS1) 在低氧适应中的具体机制尚不清楚, 但藏族人群低氧适应可能与 EPAS1 调节红细胞生成、促进肠道对铁的吸收、抑制低氧性肺动脉高压形成及其基因变异等有关。本文就 EPAS1 与低氧适应关系的研究进展进行综述。

**【关键词】** 内皮 PAS 区域蛋白 1; 低氧适应; 综述

**【中图分类号】** R 594.3 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.02.002

韩永建, 常荣. 内皮 PAS 区域蛋白 1 与低氧适应关系的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (2): 4-7. [www.syxnf.net]

Han YJ, Chang R. Progress on relationship between EPAS1 and hypoxic adaptation [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (2): 4-7.

**Progress on Relationship Between EPAS1 and Hypoxic Adaptation** HAN Yong-jian, CHANG Rong. Graduate School of Qinghai University, Xi'ning 810016, China

**【Abstract】** Under the low oxygen environment, body will appear a series of pathophysiological changes. Tibetan nationality crowd lives in plateau for a long time, have very strong adaptability to low oxygen environment, it may correlated with genovariation caused by long-time natural selection. At present, the mechanism of EPAS1 in hypoxic adaptation is not very clear, it is supposed that, the hypoxic adaptation of Tibetan nationality crowd is likely to correlated with the roles of EPAS1, such as adjustment of erythropoiesis, acceleration of iron in intestinal tract, inhibit the formation of hypoxia-induced pulmonary

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81360301); 青海省应用基础研究计划资助项目 (2013-Z-743)

作者单位: 810016 青海省西宁市, 青海大学研究生院 (韩永建); 青海省人民医院心内科 (常荣)

通信作者: 常荣, 810007 青海省西宁市, 青海省人民医院心内科; E-mail: qhschangrong@126.com

- [30] Reijmer YD, Leemans A, Brundel M, et al. Disruption of the cerebral white matter network is related to slowing of information processing speed in patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes, 2013, 62 (6): 2112-2115.
- [31] Moran C, Phan TG, Chen J, et al. Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition [J]. Diabetes Care, 2013, 36 (12): 4036-4042.
- [32] Hawkins BT, Lundeen TF, Norwood KM, et al. Increased blood-brain barrier permeability and altered tight junctions in experimental diabetes in the rat: contribution of hyperglycaemia and matrix metalloproteinases [J]. Diabetologia, 2007, 50 (1): 202-211.
- [33] Popp J, Meichsner S, Kolsch H, et al. Cerebral and extracerebral cholesterol metabolism and CSF markers of Alzheimer's disease [J]. Biochem Pharmacol, 2013, 86 (1): 37-42.
- [34] Fassbender K, Simons M, Bergmann C, et al. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98 (10): 5856-5861.
- [35] Thirumangalakudi L, Prakasam A, Zhang R, et al. High cholesterol-induced neuroinflammation and amyloid precursor protein processing correlate with loss of working memory in mice [J]. J Neurochem, 2008, 106 (1): 475-485.
- [36] Takechi R, Galloway S, Pallebage-Gamarallage MM, et al. Dietary fats, cerebrovasculature integrity and Alzheimer's disease risk [J]. Prog Lipid Res, 2010, 49 (2): 159-170.
- [37] Li G, Larson EB, Sonnen JA, et al. Statin therapy is associated with reduced neuropathologic changes of Alzheimer disease [J]. Neurology, 2007, 69 (9): 878-885.
- [38] Bos D, Vernooij MW, de Bruijn RF, et al. Atherosclerotic calcification is related to a higher risk of dementia and cognitive decline [J]. Alzheimers Dement, 2015, 11 (6): 639-647.
- [39] De Meyer GR, De Cleen DM, Cooper S, et al. Platelet phagocytosis and processing of beta-amyloid precursor protein as a mechanism of macrophage activation in atherosclerosis [J]. Circ Res, 2002, 90 (11): 1197-1204.
- [40] Iadecola C. Atherosclerosis and neurodegeneration: unexpected conspirators in Alzheimer's dementia [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23 (11): 1951-1953.

(收稿日期: 2015-10-23; 修回日期: 2016-02-10)

(本文编辑: 谢武英)

hypertension and related genovariation. This paper reviewed the progress on relationship between EPAS1 and hypoxic adaptation.

**[Key words]** Endothelial PAS domain protein 1; Hypoxic adaptation; Review

高原环境下低氧对机体生理功能的影响最大, 藏族人群长期居住在高原, 对高原的低氧环境有极强的适应能力, 这种适应可能与长期自然选择导致的基因变异有关。临床研究显示, 目前关于低氧适应的主要候选基因有内皮 PAS 区域蛋白 1 (endothelial PAS domain protein 1, EPAS1)、EGLN1。临床研究显示, 低氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF) 在低氧反应中起关键作用, 其广泛存在于哺乳动物体内, 可促进哺乳动物适应高原环境。EPAS1 又称为 HIF-2 $\alpha$ , 属于 HIF, 其在低氧反应中起核心作用<sup>[1]</sup>。低氧环境下 EPAS1 可调节红细胞生成, 另外其也是藏族人群适应低氧环境的主要调控因素。EPAS1 能编码许多低氧调节基因, 如红细胞生成素、血管内皮生长因子 (VEGF)、肾上腺髓质素 (ADM) 及葡萄糖转运体 1 等<sup>[2-3]</sup>。正常环境下, EPAS1 被脯氨酰羟化酶羟化, 最终被降解; 低氧环境下, EPAS1 首先转移到细胞核, 与 HIF-1 $\beta$  结合形成二聚体, 随后与低氧调节基因上的低氧反应元件 (hypoxia-response element, HRE) 结合, 进而启动基因转录。目前, EPAS1 在低氧适应中的具体机制尚不清楚, 但藏族人群低氧适应可能与 EPAS1 调节红细胞生成、促进肠道对铁的吸收、抑制低氧性肺动脉高压形成及其基因变异有关。本文就 EPAS1 与低氧适应关系的研究进展综述如下。

### 1 EPAS1 的结构

Semenza 等<sup>[4-5]</sup>于 1991 年发现促红细胞生成素 (EPO) 基因 3' 末端增强子能与 HIF 结合, 接着发现 HIF-1, 随后又发现 HIF 家族的另外两个成员 HIF-2 和 HIF-3。HIF-2 是由 HIF-2 $\alpha$  和 HIF-1 $\beta$  两个蛋白质亚基组成的异源二聚体蛋白质复合物, 其中  $\alpha$  亚基受氧浓度调节, 而  $\beta$  亚基不受氧浓度调节,  $\beta$  亚基的功能可能与 HIF-2 的结构稳定性有关。研究显示, EPAS1 基因位于人类 2 号染色体 p16-21 区, 而 HIF-1 $\beta$  基因位于人类 1 号染色体 q21 区<sup>[6]</sup>。

### 2 EPAS1 的分布与靶基因

EPAS1 在血流丰富的细胞 (如血管内皮细胞、胎肺成纤维细胞) 内含量较高, 而在白细胞内含量非常低, 且其不同组织内表达水平不同。EPAS1 的靶基因涉及红细胞生成、血管扩张与收缩、骨髓造血、能量代谢、肿瘤血管生长及铁代谢等方面, EPAS1 通过与靶基因上的启动子或增强子上的 HRE 结合而作用于 VEGF、血管内皮细胞蛋白酪氨酸磷酸酶 (VE-PTP)、ADM、葡萄糖载体蛋白 1 (GLUT1)、白介素 6 (IL-6)、脂肪分化相关蛋白 (ADPR)、纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 等的靶基因。Geis 等<sup>[7]</sup>研究发现, 肝癌细胞敲除 EPAS1 基因后肝细胞癌血管生成减少, 且运用基因芯片技术发现其靶基因为 PAI-1 基因。EPAS1 可通过其靶基因 VE-PTP 增强内皮细胞屏障的完整性<sup>[8]</sup>。Ryu 等<sup>[9]</sup>研究发现, 缺少 IL-6 的大鼠即使 EPAS1 过高表达也不易发生类风湿关节炎, EPAS1 主要是通过 IL-6 刺激辅助性 T17 (Th17) 细胞分化而促进类风湿关节炎的形成。

### 3 EPAS1 与低氧适应的关系

研究发现, 世居的藏族人群与迁移的汉族人群 EPAS1 基因的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNP) 有明显差异, 不同海拔的物种 EPAS1 基因的 SNP 也存在较大差异, 这可能是长期自然选择的结果。有研究显示, EPAS1 能调节红细胞生成、促进肠道对铁的吸收、抑制低氧性肺动脉高压形成、调节一系列低氧相关基因的表达, 这可能均与藏族人群对低氧的适应有关。

3.1 EPAS1 能调节红细胞生成 低氧环境可促进肾脏合成 EPO, 红细胞生成增多以便携带更多的氧气到组织, 利于适应低氧环境<sup>[10-11]</sup>。HIF 有 3 种亚型, 即 HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2 $\alpha$  (EPAS1)、HIF-3 $\alpha$ , 其中 HIF-1 $\alpha$  可在体外低氧反应中诱导 EPO 合成, 而 EPAS1 是诱导 EPO 表达的主要转录因子<sup>[12-14]</sup>, 短期内红细胞增多能促进人体对低氧适应, 但长期低氧会引起红细胞与血红蛋白增多而导致血液黏稠度增加, 易造成血栓形成。

大量研究发现, 藏族人群血红蛋白水平能维持在较低水平。Beall 等<sup>[15]</sup>采用全基因组等位基因分化扫描法对云南 3 200 ~ 3 500 m 藏族和汉族居民 502 722 个 SNP 比较后发现, 8 个 SNP 位点与藏族低血红蛋白水平有密切关系。Wu 等<sup>[16]</sup>通过对居住在喜马拉雅山的高原居民和低海拔居民进行比较发现, 高原居民的血红蛋白水平低于海拔移居者与安第斯山土著居民, 证明健康的本土人可以居住在海拔高但血红蛋白水平未升高, 低血红蛋白水平利于低氧适应。Wu 等<sup>[17]</sup>首先检测出 8 种组织有 EPAS1 信使 RNA 表达, EPAS1 在肺和胰腺表达最高, 但在牦牛 EPAS1 基因上又发现 3 种异常 SNP, 巴利和甘南的牦牛 AA 基因型、GA 基因型及 A 等位基因出现频率高于天祝牛, 表明巴利牦牛 g 83065G > A 多态性与血红蛋白水平有关。Xu 等<sup>[18]</sup>研究发现, EPAS1 启动子两个功能位点与藏族人群低氧适应有关, 且 rs12619696SNP 与高原红细胞增多症有关。Chen 等<sup>[19]</sup>通过对青藏高原男性汉族 EPAS1 基因进行研究发现, 位于 EPAS1 基因非编码区域的 3 个 SNP (rs13419896, rs4953354, rs1868092) 单倍体型在高原红细胞增多症的患者中更常见, 表明携带有这种单倍体型基因的人更易患高原红细胞增多症。Petousi 等<sup>[20]</sup>研究发现, 藏族人群血红蛋白水平低、肺通气量高, 且在急性和慢性持续性低氧环境下肺血管收缩反应较迟钝, 且发现 EPO 与 EPAS1 和 EGLN1 有很大关系。上述研究均表明, EPAS1 能通过 EPO 促进红细胞生成, 维持低的血红蛋白水平, 从而利于人类短期内适应低氧环境, 但长期则会造成高原红细胞增多症, 而 EPAS1 维持低血红蛋白水平可能与长期 EPAS1 基因的自然选择有关。

3.2 EPAS1 能促进肠道对铁的吸收 长期居住于高原的人群红细胞与血红蛋白相对平原人群增多, 血红蛋白增多需要更多的铁, 而影响铁吸收与转运的主要基因有 3 种, 分别为二价金属转运体 1 (divalent metal transporter 1, DMT1)、十二指肠细胞色素 B (duodenal cytochrome b, DCYTB) 和膜铁转运蛋白

(ferroportin, FPN)。Mastrogiannaki 等<sup>[21]</sup>对大鼠肠道上皮细胞 HIF-2 $\alpha$  与 HIF-1 $\alpha$  基因进行敲除后发现, HIF-2 $\alpha$  基因缺失的大鼠 DMT1、IRE (80%)、DCYTB (85%) 及 FPN 水平降低, 而 HIF-1 $\alpha$  基因缺失可导致转运葡萄糖转运体 1 减少 55%, 但未影响铁吸收相关基因的表达, 表明 HIF-2 $\alpha$  与肠道对铁的吸收有关。EPAS1 可能通过促进肠道对铁的吸收而维持血红蛋白水平, 以便携带更多的氧, 促进人体对低氧的适应。

3.3 EPAS1 能抑制低氧性肺动脉高压形成 低氧性肺动脉高压是由于长期慢性缺氧导致的肺血管收缩与重塑, 最终造成右心室肥厚、心力衰竭。EPAS1 在低氧时能够激活 VEGFA 基因编码一种诱导血管生成的蛋白质; EPAS1 可能参与肺动脉高压的形成, 如一些 EPAS1 基因突变的患者显示出肺动脉高压<sup>[22-23]</sup>; 另外, 通过对基因工程大鼠进行研究发现, 单倍体型不足的 EPAS1 可延迟或避免发展成肺动脉高压, 杂合子大鼠能够部分抑制红细胞增多、肺血管重塑、出血及高原肺水肿。EPAS1 不同基因突变可能在低氧性肺动脉高压形成中作用不同, 有研究发现藏族人群肺动脉高压发生率低于汉族人群, 可能与 EPAS1 抑制藏族人群低氧性肺动脉高压形成有关, 有利于藏族人群更好地适应低氧环境。

3.4 EPAS1 基因变异与低氧适应的关系 全基因组扫描显示, 人类高海拔适应取决于低氧诱导因子通路<sup>[24]</sup>。Wang 等<sup>[25]</sup>采用全基因组测序方法检测不同海拔狗发现, 藏族狗和低海拔狗血红蛋白水平间无差异, 且在 145 kb 长度的区域里发现藏族狗和低海拔狗共有 225 个 SNP 发生不同, 同时还发现 EPAS1 的 4 种非同义突变 (G305S、D494E、V500M、P750S); 进一步分析发现, 藏族狗 EPAS1 位点等位基因突变率为 95%, 而低海拔狗仅为 6%; 比较序列发现, 所有已知脊椎动物中 305 位密码子编码的甘氨酸是保守的, 且 G305S 位于 PAS-B 区域的 G $\beta$  层, 这个区域是结合配体的主要功能区<sup>[25-27]</sup>。表明 EPAS1 基因某些位点突变能够维持藏狗较低的血蛋白水平, 可能是其适应低氧的主要原因。

Yi 等<sup>[28]</sup>通过分析藏族人群 50 个外显子组发现, 自然选择最强的信号来自 EPAS1, 差异最大的 SNP 位点位于内含子, 藏族等位基因频率为 87%, 而汉族仅为 9%, 这是迄今为止在人类发现的最大的等位基因频率差异。Zhang 等<sup>[29]</sup>研究发现, 高原狼常染色体杂合率低于低海拔狼, 在 1 548 个推定的基因中 84 个基因可能与低氧有关, 为了确定与低氧适应有关的基因, 该研究组对非同义 SNP 进行鉴定发现只有 3 个基因 (EPAS1、RYR2、ANGPT1) 可能与低氧适应有关, 在 EPAS1 基因中发现 3 个非同义 SNP, 另外通过测序发现高原狼和低海拔狼上述基因非同义 SNP 频率差异大于 58%。表明不同海拔物种 EPAS1 基因 SNP 存在很大差异, 该差异可能是长期自然选择的结果, 可促进高原物种对低氧环境的适应。

Hendrickson<sup>[30]</sup>通过对等位基因遗传模型研究发现 131 个与低氧适应的候选基因, 与低氧适应相关的重要基因是低氧诱导因子通路中的 EPAS1。Li 等<sup>[31]</sup>通过对 32 只藏獒、20 只中国本土狗与 14 只灰狼的 SNP 进行比较, 确定了 16 个与藏獒正选择信号相关的基因, 其中 12 个基因与低氧适应有关, 如 EPAS1、SIRT7、PLXNA4、MAFG 等, 这些基因在低氧反应中

具有重要作用。Xing 等<sup>[32]</sup>采用 HIS 和 XP-EHH 方法对蒙古人正选择候选基因区域进行分析, 最终确定了 96 个区域和 162 个候选基因, 将确定的选择性区域与以往报道的藏族低氧适应基因进行比较后确定了 3 个高原选择候选基因 (EPAS1、PKLR、C $\gamma$ P2E1), 这些低氧相关的基因与代谢过程有关, 可能与高海拔重要生理反应有关<sup>[33]</sup>。Peng 等<sup>[34]</sup>通过与 Beall、Simonson 的研究相比较确定出低氧适应的主要候选基因 EPAS1 和 EGLN1, 尽管其他基因也可能在低氧适应中起作用, 但多重研究的基因组数据表明这两个基因起主要作用。以上研究均表明, EPAS1 为低氧适应的候选基因, 该基因突变能够促进物种对高海拔低氧的适应。此外, EPAS1 还能维持藏族人群高的肺通气, 藏族新生儿较高的出生体质量也助于其对低氧适应。

综上所述, EPAS1 能维持藏族人群低血红蛋白水平、促进肠道对铁的吸收、抑制低氧性肺动脉高压形成, 尽管高原不同物种在低氧适应基因研究方面取得很多成果, 但未获得对 EPAS 基因的全面认识, 关于 EPAS1 基因在低氧适应中的生理与分子机制尚不清楚; 此外, 低氧适应可能是多种基因共同作用的结果, 需要进一步研究与探索。但需要明确的是了解高海拔人群低氧适应的机制能够预测、预防及治疗低氧相关的疾病, 具有重要的临床意义。

【延伸阅读】

最新研究显示, 藏族动脉和毛细血管较粗, 能为肌肉和器官输送更多的氧, 利于他们适应低氧环境。而这种低氧适应能力被证实与其体内携带的极不寻常的 EPAS1 基因单体型结构有关, 且有研究者通过与来自全世界的多个现代人群及古人类基因组数据比较发现, 这个受到定向选择的单体型仅以高频率形式存在于现代藏族人和古丹尼索瓦人中, 以非常低的频率存在于汉族人中, 而在包括欧洲人、非洲人的其他主要现代人群中频率为零, 以上发现使研究者确信藏族人群中该受到定向选择的单体型源于古丹尼索瓦人或古丹尼索瓦相关人及其基因交流。

参考文献

[1] Qing G, Simon MC. Hypoxia inducible factor - 2alpha: a critical mediator of aggressive tumor phenotypes [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2009, 19 (1): 60 - 66.

[2] Chavez JC, Baranova O, Lin J, et al. The transcriptional activator hypoxia inducible factor 2 (HIF-2/EPAS-1) regulates the oxygen-dependent expression of erythropoietin in cortical astrocytes [J]. *J Neurosci*, 2006, 26 (37): 9471 - 9481.

[3] Xia G, Kageyama Y, Hayashi T, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor transcription by endothelial PAS domain protein 1 (EPAS1) and possible involvement of EPAS1 in the angiogenesis of renal cell carcinoma [J]. *Cancer*, 2001, 91 (8): 1429 - 1436.

[4] Semenza GL, Neufeldt MK, Chi SM, et al. Hypoxia - inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human

- erythropoietin gene [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991, 88 (13): 5680–5684.
- [5] Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation [J]. *Mol Cell Biol*, 1992, 12 (12): 5447–5454.
- [6] Tian H, Mcknight SL, Russell DW. Endothelial PAS domain protein 1 (EPAS1), a transcription factor selectively expressed in endothelial cells [J]. *Genes Dev*, 1997, 11 (1): 72–82.
- [7] Geis T, Doring C, Popp R, et al. HIF-2alpha – dependent PAI-1 induction contributes to angiogenesis in hepatocellular carcinoma [J]. *Exp Cell Res*, 2015, 331 (1): 46–57.
- [8] Gong H, Rehman J, Tang H, et al. HIF2alpha signaling inhibits adherens junctional disruption in acute lung injury [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125 (2): 652–664.
- [9] Ryu JH, Chae CS, Kwak JS, et al. Hypoxia – inducible factor – 2alpha is an essential catabolic regulator of inflammatory rheumatoid arthritis [J]. *PLoS Biol*, 2014, 12 (6): e1001881.
- [10] Abbrecht PH, Littell JK. Plasma erythropoietin in men and mice during acclimatization to different altitudes [J]. *J Appl Physiol*, 1972, 32 (1): 54–58.
- [11] Jelkmann W. Erythropoietin after a century of research: younger than ever [J]. *Eur J Haematol*, 2007, 78 (3): 183–205.
- [12] Scortegagna M, Morris MA, Oktay Y, et al. The HIF family member EPAS1/HIF-2alpha is required for normal hematopoiesis in mice [J]. *Blood*, 2003, 102 (5): 1634–1640.
- [13] Hickey MM, Lam JC, Bezman NA, et al. von Hippel – Lindau mutation in mice recapitulates Chuvash polycythemia via hypoxia – inducible factor – 2alpha signaling and splenic erythropoiesis [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117 (12): 3879–3889.
- [14] Percy MJ, Furlow PW, Lucas GS, et al. A gain – of – function mutation in the HIF2A gene in familial erythrocytosis [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358 (2): 162–168.
- [15] Beall CM, Cavalleri GL, Deng L, et al. Natural selection on EPAS1 (HIF2alpha) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107 (25): 11459–11464.
- [16] Wu TY, Liu FY, Ouzhou L, et al. A genetic adaptive pattern – low hemoglobin concentration in the Himalayan highlanders [J]. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*, 2013, 29 (6): 481–493.
- [17] Wu XY, Ding XZ, Chu M, et al. Novel SNP of EPAS1 gene associated with higher hemoglobin concentration revealed the hypoxia adaptation of yak (*Bos grunniens*) [J]. *Journal of Integrative Agriculture*, 2015, 14 (4): 741–748.
- [18] Xu J, Yang YZ, Tang F, et al. EPAS1 Gene Polymorphisms Are Associated With High Altitude Polycythemia in Tibetans at the Qinghai – Tibetan Plateau [J]. *Wilderness Environ Med*, 2015, 26 (3): 288–294.
- [19] Chen Y, Jiang C, Luo Y, et al. An EPAS1 haplotype is associated with high altitude polycythemia in male Han Chinese at the Qinghai – Tibetan plateau [J]. *Wilderness Environ Med*, 2014, 25 (4): 392–400.
- [20] Petousi N, Croft QP, Cavalleri GL, et al. Tibetans living at sea level have a hyporesponsive hypoxia – inducible factor system and blunted physiological responses to hypoxia [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2014, 116 (7): 893–904.
- [21] Mastrogiannaki M, Matak P, Keith B, et al. HIF-2alpha, but not HIF-1alpha, promotes iron absorption in mice [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119 (5): 1159–1166.
- [22] Keith B, Johnson RS, Simon MC. HIF1alpha and HIF2alpha; sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12 (1): 9–22.
- [23] Gale DP, Harten SK, Reid CD, et al. Autosomal dominant erythrocytosis and pulmonary arterial hypertension associated with an activating HIF2 alpha mutation [J]. *Blood*, 2008, 112 (3): 919–921.
- [24] Scheinfeldt LB, Soi S, Thompson S, et al. Genetic adaptation to high altitude in the Ethiopian highlands [J]. *Genome Biol*, 2012, 13 (1): R1.
- [25] Wang GD, Fan RX, Zhai W, et al. Genetic convergence in the adaptation of dogs and humans to the high – altitude environment of the tibetan plateau [J]. *Genome Biol Evol*, 2014, 6 (8): 2122–2128.
- [26] Key J, Scheuermann TH, Anderson PC, et al. Principles of ligand binding within a completely buried cavity in HIF2alpha PAS – B [J]. *J Am Chem Soc*, 2009, 131 (48): 17647–17654.
- [27] Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, et al. A method and server for predicting damaging missense mutations [J]. *Nat Methods*, 2010, 7 (4): 248–249.
- [28] Yi X, Liang Y, Huerta – Sanchez E, et al. Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude [J]. *Science*, 2010, 329 (5987): 75–78.
- [29] Zhang W, Fan Z, Han E, et al. Hypoxia adaptations in the grey wolf (*Canis lupus chanco*) from Qinghai – Tibet Plateau [J]. *PLoS Genet*, 2014, 10 (7): e1004466.
- [30] Hendrickson SL. A genome wide study of genetic adaptation to high altitude in feral Andean Horses of the paramo [J]. *BMC Evol Biol*, 2013, 13: 273.
- [31] Li Y, Wu DD, Boyko AR, et al. Population variation revealed high – altitude adaptation of Tibetan mastiffs [J]. *Mol Biol Evol*, 2014, 31 (5): 1200–1205.
- [32] Xing J, Wuren T, Simonson TS, et al. Genomic analysis of natural selection and phenotypic variation in high – altitude mongolians [J]. *PLoS Genet*, 2013, 9 (7): e1003634.
- [33] Formenti F, Constantin – Teodosiu D, Emmanuel Y, et al. Regulation of human metabolism by hypoxia – inducible factor [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107 (28): 12722–12727.
- [34] Peng Y, Yang Z, Zhang H, et al. Genetic variations in Tibetan populations and high – altitude adaptation at the Himalayas [J]. *Mol Biol Evol*, 2011, 28 (2): 1075–1081.

(收稿日期: 2015 – 11 – 05; 修回日期: 2016 – 02 – 14)

(本文编辑: 谢武英)