

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