

低氧诱导因子-1 的转录活性调控及其信号传导*

张鹏华 陈兰英**

(中国协和医科大学 阜外心血管病医院 心血管病研究所, 北京 100037)
(中国医学科学院)

摘要 低氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 是氧平衡调控相关的转录因子。依赖 HIF-1 的基因表达调控系统广泛影响葡萄糖代谢、细胞增殖、凋亡和血管发生, 与机体低氧适应、胚胎发育、各种缺血性疾病及肿瘤相关。HIF-1 自身活性调节是低氧应答基因表达调控的中心环节。调控主要发生在源于 Ras 的两条信号途径: Ras/Raf/MEK 介导的 HIF-1 反式激活功能调控, PI(3)K/Akt 依赖的 HIF-1 α 蛋白稳定性调控。这两个信号传导途径分别独立又协调地调控着 HIF-1 的转录活性。

关键词 低氧诱导因子 (HIF), PI(3)K/Akt, 胞外信号调节激酶 (ERK)

学科分类号 Q256/7

低氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 是一种分布和作用十分广泛的真核细胞转录因子。因首先发现于低氧上调促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 基因转录而得名。现已知道, HIF-1 可以被多种胞外刺激活化, 上调影响细胞存活、生长、分化以及凋亡的基因表达, 具有重要的生理和病理作用。因而对 HIF-1 的研究也备受注目, 从 1992 年发现 HIF-1 至今, HIF-1 研究已经从肿瘤领域扩展到包括胚胎发育及心脑血管缺血性疾病的生理和病理生理领域。目前认为, HIF-1 活化是细胞低氧应答的关键环节, 受胞浆多种蛋白质精细调控, HIF-1 与这些蛋白质构成细胞内低氧应答系统。

正常氧分压环境中细胞 HIF-1 蛋白的 α 亚基通过遍在蛋白-蛋白酶解系统迅速降解, 在胞浆中几乎检测不到。当细胞氧分压降低或者受到其他刺激时, HIF-1 α 在胞浆中积累、活化, 转移到细胞核, 与 HIF-1 β 形成 HIF-1 分子, 结合相应的靶序列, 调节基因表达。HIF-1 活化的前提是其 α 亚基脱离遍在蛋白-蛋白酶解系统, 以及其两个亚基磷酸化, 参与这个过程的多种蛋白酶构成了细胞低氧应答的重要信号转导途径。

1 HIF-1 结构与组成

HIF-1 属于 bHLH-PAS (basic Helix-Loop Helix-Per/ARNT/AhR/Sim) 转录因子家族成员, 由 α (~ 120 ku) 亚基、 β (91~ 94 ku) 亚基以异源二聚体形式组成。bHLH-PAS 蛋白质的特征结构是 PAS 结构域。PAS 结构域得名于最早

发现的具有这种结构特点的 3 个蛋白质, 即果蝇 Per (peroid)、Sim (single-minded) 以及人芳香烃核转运蛋白 (aryl hydrocarbon nuclear translocation, ARNT)。HIF-1 α 结构更加接近 Sim。HIF-1 β 又称为 ARNT。

HIF-1 α 分子的氨基端方向依次排列着碱性区域、HLH 和 PAS, 共同构成转录因子 DNA 结合结构域 (DNA-binding domain, DBD)。碱性区域和 HLH 介导与 DNA 的结合, 其中 1~ 166 氨基酸残基为二聚体形成所必需, 1~ 390 氨基酸残基完整才能与 DNA 达到最适结合, 因此仅当 α 亚基和 β 亚基聚合后, 结合 DNA 的能力达到最佳。PAS 结构域含有约 260~ 310 个氨基酸残基, 由极不保守的间隔序列及其分割的 PAS-A、PAS-B 两个重复序列构成, 各重复序列约有 44 个氨基酸残基大小, 始于 Phe, 终于 His-X-X-Asp。从总体上看, PAS 序列的保守性很低, 由于这段序列的长度以及序列差异, PAS 决定了该家族成员以一定的组合两两特异结合, 形成不同的转录因子^[1,2]。

HIF-1 α 羧基端有两个相对独立的反式激活结构域 (transactivation domain, TAD), 分别称之为 TAD-N (氨基酸 531~ 575) 和 TAD-C (氨基酸 786~ 826)。TAD 间序列 (氨基酸 576~ 785) 具有抑制该分子在常氧条件的反式激活作用, 称之为抑制

* 国家重点基础研究发展规划资助项目 (973) (G2000056908)。

** 通讯联系人。

Tel: 010-68314466-8068, E-mail: lanyingchen@hotmail.com

收稿日期: 2002-05-13, 接受日期: 2002-06-28

结构域 (inhibitory domain, ID)^[3]. 如同其他反式激活结构域, TAD-N 和 TAD-C 富含酸性氨基酸和疏水氨基酸残基, 但是二者之间没有同源序列.

HIF-1 α 分子中部是氧依赖降解结构域 (oxygen-dependent degradation domain, ODD), 含有 203 个氨基酸残基, 位于 DBD 之后, 与 TAD 的 5' 端重叠. ODD 含有 3 个独立的调控组件, 它们是氨基酸 401~496、氨基酸 497~529、氨基酸 531~601, 第 2、3 个区域的羧基侧有 PEST 样序列 (氨基酸 499~518、氨基酸 531~601)^[4]. PEST 序列因富含脯氨酸 (P)、谷氨酸 (E)、丝氨酸 (S)、苏氨酸 (T) 残基而得名, 与胞内蛋白质快速降解密切相关.

2 HIF-1 转录活性的调控特点

作为低氧反应基因表达的生理性调控因子, HIF-1 分子的两个亚基在细胞内均是组成性表达. HIF-1 的 DNA 结合活性和转录活性受到氧分压严格调节, 其在正常氧分压没有 DNA 结合活性, 并且 HIF-1 α 难以在胞浆中检测到. 氧分压下降时, HIF-1 在胞浆中的表达水平增高, DNA 结合活性也相应增强. 这些特征性变化均与其反式激活活性升高一致. 动力学研究显示, HIF-1 结合 DNA 的能力对氧分压下降、HIF-1 与 DNA 解离的能力对氧分压的升高均呈指数性关系增强. 体外 HIF-1 与其结合靶位点的相互作用非常迅速, 半数结合或者解离时间均短至 1 min^[4].

蛋白激酶抑制剂和蛋白磷酸酶均能够抑制 HIF-1 的活性. 因此明确氧分压变化信号所影响的 HIF-1 α 磷酸化位点, 以及这种磷酸化如何影响遍在蛋白-蛋白酶解系统的降解非常重要. 虽然促使 HIF-1 α 在常氧条件下降解的 ODD 结构域相当大, 但是该区域部分缺失却不能增强 HIF-1 α 的稳定性, 说明 ODD 结构域存在功能上的冗余. 上述 ODD 各个区域均能在不同程度上独立执行低氧诱导效应, 因此寻找确切的氧依赖降解调控位点显得十分困难^[4].

HIF-1 的氧敏感调控主要发生在 HIF-1 α . 细胞不断合成 HIF-1 α 蛋白, 又迅速通过遍在蛋白-蛋白酶解系统降解, 使之以低水平在胞浆中维持平衡. HIF-1 α 的半寿期非常短 ($t_{1/2} < 5$ min). HIF-1 α 的这种快速氧依赖降解的特点取决于 PEST 序列. 半衰期短于 2 h 的胞质蛋白无一例外含有一个或者多个 PEST 样序列, 半衰期在

20~220 h 的胞质蛋白仅有个别含有 PEST 样序列. HIF-1 β 具有 HIF-1 α 类似的结构特点, 但是因为缺少 PEST 序列而比较稳定.

HIF-1 α 降解速度还取决于低氧持续时间. 近期研究显示, HIF-1 依赖的转录活性是 HIF-1 α 降解的前提条件. HIF-1 α 的降解能够因 HIF-1 依赖的转录活性特异受阻而被抑制. 据此推测存在着一种依赖 HIF-1 转录激活表达的 HIF-1 α 蛋白酶体靶因子 (HIF-1 α proteasome targeting factor, HPTF), 调节 HIF-1 α 的降解. 虽然这个分子还没有鉴定和分离出来, 可以肯定它不同于已知的介导 HIF-1 α 遍在蛋白质途径降解的 pVHL (von Hippel-Lindau protein)^[5]. 这一推测在 VHL 变异细胞也得到了支持, VHL 活性丧失不能够增强 HIF-1 α 蛋白稳定性, 阻断磷脂酰肌醇激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI(3)K) 对 HIF-1 α 的诱导, 仍然观察到 HIF-1 α 的降解, 提示除了 pVHL, 还存在另外调控遍在蛋白系统酶解 HIF-1 α 的分子^[6].

3 ERK 信号依赖的 HIF-1 反式激活作用

HIF-1 α 因磷酸化修饰在凝胶电泳中迁移表现出显著差别. 从兔网织红细胞体外翻译系统获得的 HIF-1 α 未经修饰, 分子质量仅有 104 ku, 低于从细胞内得到的 HIF-1 α (~116 ku). 非特异的蛋白磷酸酶 lambda 能够使胞内来源 HIF-1 α 的分子质量降至 104 ku; 而蛋白丝/苏氨酸磷酸酶抑制剂冈田酸 (软海绵酸) 作用于 HIF-1 α , 使其集中于 116 ku 位置^[7].

丝裂原活化的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 参与了 HIF-1 α 翻译后磷酸化修饰. MAPK 包括细胞外信号调控的蛋白激酶 (extracellular signal-regulated protein kinase, ERK)、Jun N 端激酶/应激活化的蛋白激酶 (Jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinase, JNK/SAPK)、p38MAPK, 是一组可以被多种细胞外信号激活的蛋白丝/苏氨酸激酶, 处于胞浆信号转导通路的终末位置, 活化后转位到核内, 作用于核内转录因子, 调节基因表达. MAPK 主要参与生长因子、激素、细胞因子、应激等各种刺激下细胞的反应, 以及细胞的生长、分化等过程.

在低氧应激反应中, 不同的细胞在不同的低氧环境中, MAPK 亚类的活性消长以及作用途径有所差别. PC12 细胞在中度低氧 (6%) 时,

p38MAPK/SAPK 途径强烈活化, ERK 活化的程度较低, JNK 几乎没有活性; 当该细胞经受严重缺氧时 (1%, 6h), ERK1 活性显著升高. 对生长因子、低氧诱导转化成纤维细胞 (CCL39) 的血管内皮生长因子 (VEGF) 表达调控研究, 发现 ERK 信号转导途径在两个水平对 VEGF 表达进行调控. 常氧条件下 ERK 直接作用 VEGF 启动子进行表达调控, 低氧条件下 ERK 需要激活 HIF-1 α , 方能促进 VEGF 表达^[8]. 终末糖基化产物 (advanced glycation end products, AGEs) 通过 ERK 途径上调 HIF-1 α 依赖的 VEGF 表达^[9], 与糖尿病及其并发症密切相关. 而在 Kaposi's 肉瘤 VEGF 表达调控研究中, p38MAPK 受到抑制后能够取消 HIF-1 α 的活性及其 VEGF 高表达. 凝血酶活化血管平滑肌细胞的 HIF-1 α 也是通过 p38MAPK 途径^[10,11]. 虽然在体研究发现 p38MAPK 的活性与 HIF-1 α 活性表达有一定的联系, 但是目前体外研究仅证实 ERK 能够对 HIF-1 α 直接进行修饰调节^[8].

进一步研究发现, 胞外信号调节激酶 (ERK) 对 HIF-1 α 蛋白的磷酸化修饰既不影响其稳定性, 也不增强其 DNA 结合能力, 但是抑制这个激酶的活性就抑制了 HIF-1 的转录活性, 提示 ERK 调控 HIF-1 α 的反式激活功能^[12]. Sodhi 在 Ras 上调 HIF-1 依赖的 VEGF 表达细胞模型中, 对 ERK 的调控机制进行了系统研究. 他采用 3 种方法相互补充证明 ERK 对 HIF-1 α 的磷酸化修饰作用及该作用的生物学效应: 激酶抑制剂 (PD98059) 实验初步表明 ERK 对 HIF-1 α 的修饰活化作用; 保留部分功能的 Ras 蛋白突变异构体实验, 确认 ERK 途径在 HIF-1 α 活化过程的信号传导; 稳定表达 HIF-1 α 嵌合蛋白和 HIF-1 α 反式激活/抑制结构域嵌合蛋白直接证明了 ERK 的作用及作用位点^[13]. ERK 途径参与细胞因子、生长因子、激素、丝裂原受体活化信号的转导. ERK 也称为 p42/44MAPK, 是最早发现的 MAPK, 其活性受到自身苏氨酸、酪氨酸残基的磷酸化调节, 由一种双特异性蛋白激酶 MAPKK 完成. ERK 对 HIF-1 反式激活活性的调控途径可以简单地描述为 RTK/NRTK $\rightarrow$ Ras $\rightarrow$ Raf (MAPKKK) $\rightarrow$ MEK (MAPKK) $\rightarrow$ ERK1 $\rightarrow$ HIF-1. ERKs 转位到核内是信号传递至转录因子的关键. 近期发现经长时间刺激, ERK 虽然仍然滞留在核内, 但是已经失去活性, 不能活化 HIF-1 的反式激活功能. MKP1/2 蛋白磷酸酶负责 ERK 核内失活, 它是

ERK 途径所上调的一种立即早期基因表达产物. 细胞核是 ERK 信号向内传导的终点, 核内 ERK 失活机制在上述过程中起负反馈调节作用^[14].

4 PI(3)K 依赖的 HIF 稳定性调节

研究同时还发现, Ras 转化细胞的 PI(3)K 信号转导途径高度活化并上调 HIF-1 α 表达. 活化的 PI(3)K 使胞内信使分子磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol, PtdIns) PtdIns (4) P、PtdIns (4, 5) P₂ 分别转变为 PtdIns (3) P、PtdIns (3, 4) P₂、PtdIns (3, 4, 5) P₃. PI(3)K 的 p85 亚基接受上游活化的受体信号起调节作用, p110 亚基具有激酶活性行使催化作用. PI(3)K 不仅具有脂激酶活性, 是胞内重要的 PtdIns 信号调节分子, 而且 p110 α 、p110 γ 具有蛋白激酶活性. 前者的蛋白激酶活性催化其接头链 p85 磷酸化, 并降低它的脂激酶活性, 而后的蛋白激酶活性可以激活 MAPK 途径, 从而将两条信号途径联系起来. PI(3)K 活化继发于细胞因子诱导的 Ras 分子活化和一些信号分子的磷酸化. 活化受体的胞浆区或者与之相关底物构象发生变化, 带动 PI(3)K 向膜靠近, 使 PI(3)K 作用于膜上磷脂, 产生第二信使, 进而激活下游蛋白丝/苏氨酸激酶, 包括 PKB/Akt、p70^{S6K}、PKC 及 PKC 相关激酶, 传导细胞生长、抗凋亡信号.

在细胞向促血管发生表型转换的肿瘤组织中, 癌基因、抑癌基因变异和瘤组织低氧微环境, 通过遗传改变和生理微环境两方面调控 HIF-1 依赖的 VEGF 表达, 这个过程需要 PI(3)K/Akt 途径的活化. PTEN (phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten) 通过使 PtdIns (3) P、PtdIns (3, 4) P₂、PtdIns (3, 4, 5) P₃ 去磷酸化, 从而发挥其在 PI(3)K/Akt 信号途径的负调节作用. 在 PTEN 异常表达的胶质细胞瘤中, PI(3)K/Akt 因 PTEN 的负调控作用丧失而呈现高活性状态, 使 HIF-1 及其靶基因的表达上调. 调节发生于 HIF-1 α 蛋白质水平, 对 HIF-1 α mRNA 几乎没有影响^[15]. 胰岛素、上皮细胞生长因子和 NO 特异上调人类瘤细胞 HIF-1 α 的蛋白质水平表达, 不影响 HIF-1 α 的 mRNA 水平和 HIF-1 β 的表达, 这个过程需要 PI(3)K 信号, 引入野生型 PTEN 能够抑制 PTEN 缺失的细胞表达 HIF-1 α 及 VEGF^[16]. 机械负荷上调心肌细胞 VEGF 表达的模型中, HIF-1 α 在刺激的早期就在心肌细胞

核内积聚, 并诱导 VEGF 表达, 抑制剂药物干预证明这个过程也是 PI(3)K/Akt 途径依赖的^[17].

FRAP (FKBP-rapamycin associated protein) 是 PI(3)K/AKT 下游效应分子. 在机械负荷刺激心肌细胞上调 VEGF 表达和人类癌细胞模型中, FRAP 通过尚不明确的机制对 HIF-1 α 及其靶基因进行调控^[18,19]. GSK-3 β (glycogen synthase kinase-3 β) 是 PI(3)K/AKT 在体内的直接底物, 被 PKB/Akt 磷酸化而失活, 抑制糖原的合成. GSK-3 β 还参与其他几种细胞内信号的调节, 研究发现 GSK-3 β 直接作用于 HIF-1 α , 对其 ODD 结构域进行磷酸化. 推测 GSK-3 β 通过磷酸化 HIF-1 α 促进其进入蛋白-蛋白酶解系统, PI(3)K/AKT 激活后, 通过抑制 GSK-3 β 的磷酸化作用而稳定 HIF-1 α 蛋白质^[13]. 基因表达谱分析发现低氧处理 Hep3B 后, GSK-3 β 、ILK (integrin-linked kinase) 和纤连蛋白前体分子表达增高. GSK-3 β 表达上调可能是 PI(3)K/AKT/GSK-3 β 的一个负反馈调节机制. 另外 ILK 是蛋白丝/苏氨酸激酶, 与整合蛋白 β 1、 β 3 的胞浆部分相互作用. 这种作用将 ILK 留滞在粘着斑 (focal adhesion plaques). ILK 被细胞与纤连蛋白的相互作用和胰岛素激活, 受 PI-3K 依赖的方式调控, 可以磷酸化修饰 PKB 和 GSK-3 β ^[20].

作为调控细胞氧平衡的重要调控因子, HIF-1 自身活性的调控在很大程度上决定了细胞对氧分压变化应答的敏感性和准确性. HIF-1 α 的快速降解及其依赖其转录活性的稳定性调控, 是一个能够对刺激做出迅速反应的高效系统, 细胞很多重要基因表达调控系统也采用这种策略. 因此认识 HIF-1 活性调控机制不仅为肿瘤、心血管疾病的药理学研究提供靶点, 还能够对生命的精确调控机制进一步了解.

参 考 文 献

- Crews S T. Control of cell lineage-specific development and transcription by bHLH-PAS proteins. *Genes Dev*, 1998, **12** (5): 607~620
- Pugh C W, O'Rourke J F, Nagao M, *et al.* Activation of hypoxia-inducible factor 1: definition of regulatory domains within the α subunit. *J Biol Chem*, 1997, **272** (17): 11205~11214
- Jiang B H, Zheng J Z, Leung S W, *et al.* Transactivation and inhibitory domains of hypoxia-inducible factor 1 α . Modulation of transcriptional activity by oxygen tension. *J Biol Chem*, 1997, **272** (31): 19253~19260
- Huang L E, Gu J, Schau M, *et al.* Regulation of hypoxia-inducible factor 1 α is mediated by an O₂-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95** (14): 7987~7992
- Berra E, Richard D E, Gothie E, *et al.* HIF-1-dependent transcriptional activity is required for oxygen-mediated HIF-1 α degradation. *FEBS Lett*, 2001, **491** (1-2): 85~90
- Blancher C, Moore J W, Robertson N, *et al.* Effects of ras and von Hippel-Lindau (VHL) gene mutations on hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α , HIF-2 α , and vascular endothelial growth factor expression and their regulation by the phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signaling pathway. *Cancer Res*, 2001, **61** (19): 7349~7355
- Richard D E, Berra E, Gothie E, *et al.* p42/p44 mitogen-activated protein kinases phosphorylate hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) and enhance the transcriptional activity of HIF-1. *J Biol Chem*, 1999, **274** (46): 32631~32637
- Pages G, Milanini J, Richard D E, *et al.* Signaling angiogenesis via p42/p44 MAP kinase cascade. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, **902**: 187~200
- Treins C, Giorgetti-Peraldi S, Mordaca J, *et al.* Regulation of vascular endothelial growth factor expression by advanced glycation end products. *J Biol Chem*, 2001, **276** (47): 43836~43841
- Sodhi A, Montaner S, Patel V, *et al.* The Kaposi's sarcoma-associated herpes virus G protein-coupled receptor up-regulates vascular endothelial growth factor expression and secretion through mitogen-activated protein kinase and p38 pathways acting on hypoxia-inducible factor 1 α . *Cancer Res*, 2000, **60** (17): 4873~4880
- Gorlach A, Diebold I, Schinzel-Kerth V B, *et al.* Thrombin activates the hypoxia-inducible factor-1 signaling pathway in vascular smooth muscle cells: Role of the p22 (phox)-containing NADPH oxidase. *Circ Res*, 2001, **89** (1): 47~54
- Hur E, Chang K Y, Lee E, *et al.* Mitogen-activated protein kinase kinase inhibitor PD98059 blocks the transactivation but not the stabilization or DNA binding ability of hypoxia-inducible factor-1 α . *Mol Pharmacol*, 2001, **59** (5): 1216~1224
- Sodhi A, Montaner S, Miyazaki H, *et al.* MAPK and Akt act cooperatively but independently on hypoxia-inducible factor-1 α in RasV12 upregulation of VEGF. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, **287** (1): 292~300
- Volmat V, Camps M, Arkinstall S, *et al.* The nucleus, a site for signal termination by sequestration and inactivation of p42/p44 MAP kinases. *J Cell Sci*, 2001, **114** (Pt 19): 3433~3443
- Zundel W, Schindler C, Haas-Kogan D, *et al.* Loss of PTEN facilitates HIF-1-mediated gene expression. *Genes Dev*, 2000, **14** (4): 391~396
- Jiang B H, Jiang G, Zheng J Z, *et al.* Phosphatidylinositol 3-kinase signaling controls levels of hypoxia-inducible factor 1. *Cell Growth Differ*, 2001, **12** (7): 363~369
- Kim C H, Cho Y S, Chun Y S, *et al.* Early expression of myocardial HIF-1 α in response to mechanical stresses: regulation by stretch-activated channels and the phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway. *Circ Res*, 2002, **90** (2): E25~E33
- Zhong H, Chiles K, Feldser D, *et al.* Modulation of hypoxia-inducible factor 1 α expression by the epidermal growth factor/phosphatidylinositol 3-kinase/PTEN/AKT/FRAP pathway in human prostate cancer cells: implications for tumor angiogenesis and therapeutics. *Cancer Res*, 2000, **60** (6): 1541~1545
- Laughner E, Taghavi P, Chiles K, *et al.* HER2 (neu) signaling increases the rate of hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) synthesis: novel mechanism for HIF-1-mediated vascular endothelial growth factor expression. *Mol Cell Biol*, 2001, **21** (12): 3995~4004

- 20 Scandurro A B, Weldon C W, Figueroa Y G, *et al.* Gene microarray analysis reveals a novel hypoxia signal transduction pathway in human hepatocellular carcinoma cells. *Int J Oncol*, 2001, **19** (1): 129~ 135

Regulation and Signaling Pathway of Hypoxia-inducible Factor-1 Activation*

ZHANG Peng-Hua, CHEN Lan-Ying**

(*Institute of Cardiovascular Diseases & Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences
& Peking Union Medical College, Beijing 100037, China*)

Abstract HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1), a transcription factor involved in homeostasis of oxygen concentration, upregulates gene expression in processes of glycolysis, cell proliferation and apoptosis, angiogenesis, and contributes to mammalian organism hypoxia adaptation, embryo development, various ischemic diseases and tumors. The regulation of HIF-1 activity is the focus of hypoxia responsive genes expression. The regulation occurs dominantly at the two divergent signaling pathways rooting from Ras, transactivation mediated by Ras/Raf/MEK pathway and PI(3)K/Akt dependent stabilization of HIF-1 α protein. cooperatively but independently regulates the activity of HIF.

Key words hypoxia-inducible factor (HIF), PI(3)K/Akt, extracellular signal-regulated protein kinase (ERK)

* This work was supported by a grant from The Special Funds for Major State Basic Research of China (G2000056908).

** Corresponding author. Tel: 86-10-68314466-8068, E-mail: lanyingchen@hotmail.com

Received: May 13, 2002 Accepted: June 28, 2002