

# 细胞如果缺氧,行为将会怎样?

## 三位科学家凭杰出研究成果获诺贝尔奖,其中两位本月将访沪

北京时间昨天下午,2019年诺贝尔生理学或医学奖公布,威廉·凯林、彼得·拉特克利夫和格雷格·塞门扎因发现细胞如何感知和适应氧气供给的成就而获得表彰。

值得一提的是,三位科学家中,来自哈佛大学医学院达纳-法伯癌症研究所的威廉·凯林和美国约翰·霍普金斯大学医学院的格雷格·塞门扎,此前都已经接受世界顶尖科学家协会的邀请,将于本月底来沪参加第二届世界顶尖科学家论坛。

### 为临床提供理论基础

细胞如何感知和响应细胞外的氧气供给,这种偏专业的表述,对于普通人而言的确有些拗口。本报记者专访中国科学院分子细胞科学卓越创新中心(生化与细胞所)癌症信号转导与代谢研究组组长高大明研究员,他曾在哈佛大学接受博士后训练,而他的博士后导师、哈佛医学院魏文毅教授,是本年度诺奖得主威廉·凯林的杰出学生。

“众所周知,对地球上的生物体来说,氧气非常重要。然而,我们的细胞如何感知氧气的浓度并随之改变行为的,之前并不清楚。”高大明说。氧气浓度上升或下降,在细胞层面基因的表达等生理活动都会随之改变。这个过程实际上是通过一个叫做“低氧诱导因子(HIF)”的蛋白质分子来调控的。

“此次得奖的三位科学家,他们在发现、解读HIF的功能及其如何感知氧气方面,做出了杰出的贡献。”高大明介绍,HIF是一个转录因子,可以与DNA结合开启某些基因的表达。

HIF蛋白在低氧浓度时会积累,使细胞开启应对低氧环境的系列基因表达;而在氧气浓度高的时候,HIF会发生羟基化,然后该因子被泛素蛋白酶系统降解。如此,细胞可以通过感知氧气并对HIF的调节,实现对细胞中基因表达的控制,来应对机体氧含量的变化。

“HIF蛋白调控的一个非常重要的下游生理过程是血管生成。”高大明表示,“换句话说,在没有氧气的时候,机会会长出更多的血管来增加血供,促进氧气的传递。”癌症病理

条件下,肿瘤会向机体索取大量营养,HIF下游的血管生成通路在肿瘤里就会异常活跃,因此,对HIF功能的研究,对我们理解肿瘤的发生发展乃至治疗,也有着重要意义。

“威廉·凯林教授原来是一名肿瘤科医生,他发现在肾癌患者中抑癌基因VHL的丢失,导致肾内会长出很多血管——实际上就是由于HIF积聚造成的。凯林教授进一步发现VHL基因就是负责来清除HIF蛋白的关键分子。”也就是说,HIF诱导的低氧的通路

活化,对肿瘤的生长很重要。科学家了解该过程后,就可以有针对性地开发药物。事实上,现在临床上不少药物就是针对抗血管生成的:贝伐单抗、小分子激酶抑制剂等等。“因此三位诺奖得主的研究,对目前肿瘤的临床治疗提供了很重要的理论基础。”

### 实验室共事收获颇丰

上海交大医学院附属仁济医院血液科主任医师王婷,几年前曾以访问教授的身份在格雷格·塞门扎的实验室工作了一年多的时间。“一年两个月并不是很长的时间,但对我来说,确实是‘紧张而富有成效’。”回忆起那段经历,王婷对塞门扎教授十分感激,他不仅指导了王婷的科研,合作发表了一篇高水平论文(王婷是第一作者、塞门扎教授为通讯作者);更帮助这位来自中国的临床医生争取到了在约翰霍普金斯医院血液肿瘤科跟随科主任每周两个半天门诊和查房的机会,这些宝贵经历令王婷收获颇丰。

塞门扎教授一直专注于HIF领域的研究,他勤奋治学,为学严谨,同时又开放合作,乐于助人。“他的办公室堆满了各种文献,办公桌上的两台巨大的显示屏,也总是显示着各种最新研究。他与外界的交流很多,常和有共同研究兴趣的各领域专家探讨,碰撞火花,再进行开诚布公的合作。”王婷回忆说,塞门扎教授也是严格的,特别是单独汇报进展的时候,常常感到压力,但研究遇到困难,他总会帮助分析讨论原因,一起找解决方案。

本报记者 郜阳 易蓉 曹刚

## 三位获奖者的“奠基之作”推进全球新药开发

## 中国科学家在这一领域有重要突破

本报讯(记者 郜阳 易蓉 曹刚)上海交通大学基础医学院院长程金科将三位科学家的工作称为“奠基之作”,因为后来世界各国包括中国科学家利用HIF开发抗血管生成的药物等,都是在此基础上推进的工作。中国科学家在这一领域的努力也有重要突破。

●程金科和同事于2007年发现:HIF在缺氧情况下也是被调控的,调控机制与三人发现的机制有联系,但也存在新的调控点。肿瘤局部缺氧就会激活HIF,营造血管为自己供养。基于缺氧调控机制在肿瘤血管生成中的重要作用,临床药物的开发已开展多年,研发者正探索能够抑制血管生

成的治疗方案。

●瑞金医院血液科自2017年起在西藏日喀则市人民医院进行红细胞单采术治疗高原性红细胞增多症取得良好的效果。高原红细胞增多症是由于高原缺氧环境刺激体内红细胞过度增生,导致血液黏稠、血流瘀滞,甚至血栓栓塞,从而对机体各系统和器官功能产生影响,是高原居民或长期移居高原居民中发病率最高、危害最大的慢性高原病。在发病机制上,其实是由于机体对缺氧的自我保护反应。人体在缺氧状态下,HIF基因会上调,导致促红细胞生成素过度分泌,从而引起了红细胞的过度生成。

## 散步、慢跑、骑行,总有一款适合你!

# 魔都健身步道成“网红打卡地”

## 黄浦江畔 成锻炼“网红打卡地”

全市滨江“漫步道、跑步道、骑行道”的沿途美景,公园绿道的曲径通幽和社区步道的便捷实用,为上海这座城市增添了满满的生机与活力。

黄浦江是城市的母亲河,两岸区域凝聚着上海近代城市发展的历史,是上海城市空间格局中重要的发展轴之一。从2002年开始,黄浦江两岸地区不断推动文旅、体育等设施的规划布局和投入,显著提升空间品质和活力,为广大市民健身休闲创造良好条件。到2017年底,黄浦江两岸核心段45公里岸线实现贯通开放,将上海最精华、最核心的黄浦江两岸开放给全体市民;建成开放45公里的漫步道、跑步道、骑行道,新增体育设施面积达55万平方米;结合滨江公共空间,因地制宜推进嵌入式体育设施建设,新增约40处足球、篮球、羽毛球、滑板、攀岩等运动场所,场地面积达3.5万平方米;陆续开展上海马拉松、上海帆船赛等重大体育活动,及各类小型多样的全面健身赛事活动,黄浦江两岸已成上海市民健身休闲的“网红打卡地”。

### 各具特色

## 最美健身步道成地标

为展示上海市政府实事项目体育设施建设成果,市体育局6月启动2019年度“魔都最美健身步道”评选活动。全市16个区的推荐步道在“上海体育”进行为期一个月的展示,市民参与网络投票热情高涨。最终,经过综合评选后,这21条步道(绿道)获得“魔都最美健身步道”称号——

滴水湖环湖健身步道、浦东滨江步道、黄浦滨江健身步道(绿道)、东菱泾公共绿地市民健身步道、市北高新河滨体育公园绿道、徐家汇公园市民健身步道、华山绿地市民健身步道、新杨南北厅绿地市民健身步道、中环花苑健身步道、北外滩市民滨江步道、黄兴公园绿道、滨江公园健身步道、马桥镇旗忠村市民健身步道、环城河步道(内圈)、朱泾镇星辰休闲广场市民健身步道、方松文化活动中中心健身步道、重固体育公园健身步道、青浦夏阳湖



“今朝,依走了咯”这是家住徐家汇的陈老伯每天跟朋友见面打招呼的第一句话。前段日子,他家附近的徐家汇公园市民健身步道入选21条“魔都最美健身步道”,可把他乐坏了。“阿拉上海人,走出家门就能在这么灵的地方锻炼身体,真是幸福啊!”这是陈老伯和朋友们的心声。

“行走最美步道,共享健康美好”,作为上海市政府实事工程之一,市民健身步道已成为上海市民出门就能找到的休闲、锻炼好去处。如今,上海各区已建成健身步道1300余条,均面向广大市民,可以满足市民对日常健身的基本需求。

健身步道、南桥镇正阳一居市民健身步道、新河镇市民健身步道、幸福健身步道。

浦东滨江步道从杨浦大桥至徐浦大桥滨江,在滨江总面积为200万平方米的开放空间里,有21个自然生态滨江绿地、12座各具特色的“云桥”和3条连续的漫步道、跑步道和骑行道。浦江三根“亲民道”中,红色跑步道格外醒目;紫色骑行道时而与跑步道并行而行,时而另辟蹊径;亲水漫步道则离黄浦江最近,宽阔舒畅。整个陆家嘴滨江沿线,种满灌木和乔木,花草植被色彩分明,为浦江平添几分姿色。

嘉定环城河,是上海目前唯一保存完好且发挥功能的古代护城河河道。嘉定区环城

河步道(内圈)总长度6.5公里,去年6月底完成贯通并对市民开放。环城河步道(内圈),沿河岸边铺设2.5米宽步道,新架桥梁、铺设桥下通道及新建水上栈道,串联起嘉定古城墙遗址、南城墙遗址公园、嘉定紫藤园等嘉定著名景点;步道集历史遗迹、亲水绿植、休闲健身于一体,现已成为生态优美、环境宜居的环嘉定老城的文化新地标。

## 全民健身 体医结合加“体绿结合”

穿行于林荫之间,漫步于滨水之边,春有樱花烂漫,夏有绿树成荫,都市绿意与运动休

闲铺展于申城市民脚下,延伸至市民心中。这些健身步道,既有老城厢的上海味道,又有潮流都市的时尚风情,每一条都有属于自己的故事,每一条都是上海市民的“心头好”。如今,“去哪健身、如何健身”不再是上海市民的困扰,因为在这些步道之上,散步、慢跑、骑行,总有一款适合你。

生命在于运动,而推动全民健身和全民健康深度融合,“魔都”市民健身步道是一个契机与一个开始,它将通向上海市民更健康、更幸福、更美好的未来之路。据统计,目前本市配有体育设施的公园有150余座,每天在公园绿地中健身的市民超过百万人次。

近日出台的《健康上海行动》,全领域构建“大健康格局”,通过多部门合作、跨部门联动,实现共建共享、人人受益。据介绍,这其中包括“体医结合”,即开展全民健身行动,推进一批重大体育设施建设,到2030年,人均体育场地面积达2.8平方米,经常参加体育锻炼人数比例为46%;同时关注“体绿结合”,新建一批绿地、绿道,推进大气、水、土壤污染防治,2022年环境空气质量优良天数比例达80%及以上,2030年绿化覆盖率达42%。

通讯员 宋琼芳 本报记者 左妍

### 专家点评

作为上海市政府的实事项目,市民健身步道(绿道)已成为上海市民休闲、健身的好去处。至今全市共建成了1326条步道(绿道),将都市绿意与运动休闲相结合,环境优美,深受广大市民的欢迎。

市体育局于6月启动2019年度“魔都最美健身步道”评选活动,市民参与热情高涨,共收到近10万人次的网络投票,最终评选出了21条“魔都最美健身步道”。

上海市体育局副局长 赵光圣

图 罗志华