

MICHAŁ W. ŁUCZAK, HANNA DRZEWIECKA, PAWEŁ P. JAGODZIŃSKI

CZYNNIK INDUKOWANY HIPOKSJĄ – HIF

HYPOXIA INDUCIBLE FACTOR – HIF

Katedra i Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. UM dr hab. Paweł P. Jagodziński

Streszczenie

Dostępność tlenu reguluje szereg procesów metabolicznych w organizmie. Spadek ilości tlenu aktywuje ekspresję wielu genów, celem której jest przystosowanie się komórek do zmieniających się warunków. Głównym białkiem uczestniczącym w tej regulacji jest czynnik indukowany hipoksją – HIF. W warunkach normoksji czynnik ten ulega destabilizacji i proteosomalnej degradacji, natomiast w warunkach hipoksji aktywna jego forma stymuluje ekspresję wielu genów poprzez sekwencję HRE. Białko HIF odpowiedzialne jest także za rozwój i progresję nowotworów.

SŁOWA KLUCZOWE: hipoksja, czynnik indukowany hipoksją, hydroksylazy prolinowe, czynnik odpowiedzi na hipoksję.

Summary

Oxygen availability regulates several metabolic processes in the body. The decrease of oxygen level activates the expression of many genes, whose goal is to adapt the cells to changing conditions. The main protein involved in the response to hypoxia is the hypoxia inducible factor – HIF. Under the normal oxygen level this factor is hydroxylated and degraded in proteasome, whereas in hypoxia it is stabilized and stimulates the expression of many genes through a HRE sequence. HIF protein is also involved in the development and progression of cancer.

KEY WORDS: hypoxia, hypoxia inducible factor, prolyl hydroxylases, hypoxia respond element.

Dostępność tlenu reguluje cały szereg procesów fizjologicznych oraz patofizjologicznych, do których zaliczyć można embriogenezę, różnicowanie komórek macierzystych, adaptację do dużych wysokości, gojenie się ran, procesy zapalne, choroby niedokrwienne, w tym udar czy też nowotwory [1–6].

Hipoksja

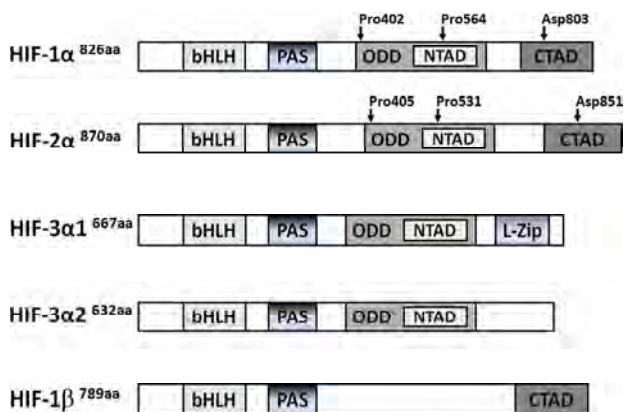
Hipoksją nazywamy niedobór tlenu w tkankach powstający w wyniku zmniejszonej dyfuzji tlenu z płuc (hipoksja hipoksemiczna) lub zaburzeniami transportu tlenu przez krew do tkanek (hipoksja ischemiczna). Wyróżniamy kilka typów hipoksji, które różnią się czynnikiem wywołującym hipoksję. Hipoksja anoksemiczna związana jest z obniżeniem ciśnienia cząsteczkowego tlenu we krwi tętniczej. Przyczyną jej może być niskie ciśnienie parcjalne tlenu atmosferycznego, zmniejszona wentylacja pęcherzykowa w płucach, zatrucie tlenkiem węgla, zmniejszona zawartość hemoglobiny w erytrocytach czy też obniżony hematokryt. Hipoksja anemiczna powstaje w wyniku zmniejszenia pojemności tkankowej krwi, np. w wyniku masowego krwotoku. Hipoksja krążeniowa zwana też zastoinową spowodowana jest przez spowolniony przepływ krwi przez narządy. Hipoksja histotoksyczna spowodowana jest zahamowaniem procesów utleniania wewnątrz komórek najczęściej w wyniku zatrucia, np. cyjankiem potasu. Hipoksja wysokościowa związana jest z niedotlenieniem tkanek podczas pobytu na znacznych wysokościach, gdzie obniżone jest ciśnienie atmosferyczne, a także ciśnienie parcjalne tlenu w jednostce objętości.

Bez względu na rodzaj występującej hipoksji każdy organizm posiada zdolności adaptacyjne umożliwiające adaptację komórek i tkanek do stanu niskiej ilości tlenu. Kluczowym elementem związanym z adaptacją organizmu do niskiego stężenia tlenu jest czynnik indukowany hipoksją – HIF (ang. Hypoxia Inducible Factor).

Białko HIF

HIF jest heterodimerycznym czynnikiem transkrypcyjnym o strukturze helisa-skręt-helisa (bHLH – ang. basic helix-loop-helix), należącym do rodziny białek Per-ARNT-Sim (PAS) [7]. HIF składa się z jednej z 3 wrażliwych na stężenie tlenu podjednostek α (HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α) oraz ze wspólnej, ulegającej konstytutywnej ekspresji podjednostki β (HIF- β) (rycina 1.). Heterodimery HIF-1 α/β i HIF-2 α/β pełnią rolę aktywatorów transkrypcji dla genów indukowanych niskim stężeniem tlenu. Funkcja podjednostki HIF-3 α nie jest do końca poznana i jasna. Podjednostka ta ma kilka wariantów splicingowych, z których jedynie dwa mogą pełnić określone funkcje (rycina 1.). Przyjmuje się, iż jej krótki wariant splicingowy określany jako IPAS (ang. inhibitory PAS protein) pełni rolę represora transkrypcji [8, 9]. Podczas gdy HIF-1 α ulega ekspresji w większości tkanek, ekspresja HIF-2 α ograniczona jest głównie do hepatocytów, kardiomiocytów, komórek glejowych, pneumocytów typu II i komórek endotelialnych [10]. Natomiast ekspresja białka HIF-3 α ograniczona jest do oka i mózgdzku [11]. Podjednostka β ulega konstytutywnej ekspresji w większości tkanek i znana jest także jako ARNT (ang. aryl

hydrocarbon nuclear translocator). ARNT oprócz oddziaływania z podjednostką α bierze udział w metabolizmie ksenobiotyków poprzez oddziaływanie z cytoplazmatycznym receptorem wiążącym ksenobiotyki (AhR).



Rycina 1. Budowa i struktura HIF-1/2/3 α oraz HIF-1 β . Cechą wspólną dla wszystkich przedstawionych białek jest występowanie domeny o strukturze helisa-skręt-helisa (bHLH – *ang. basic helix-loop-helix*) oraz domeny Per-ARNT-Sim (PAS). Dodatkowo czynnik HIF-1/2/3 α posiada domenę degradacyjną zależną od tlenu (ODD – *ang. oxygen-dependent degradation domain*) oraz N-terminalną domenę transaktywacyjną (NTAD). C-terminalna domena transaktywacyjna (CTAD) zlokalizowana jest w strukturze czynnika HIF-1/2 α i HIF-1 β . Strzałkami oznaczono pozycję aminokwasów (Pro i Asp) ulegających hydroksylacji.

Figure 1. The structure of HIF-1/2/3 α and HIF-1 β proteins. A common feature is the presence of basic helix-loop-helix (bHLH) and Per-ARNT-Sim (PAS) domains. An oxygen-dependent degradation domain (ODD) and N terminal transactivation domain (NTAD) are present in HIF-1/2/3 α . A C terminal transactivation domain (CTAD) is located only in HIF-1/2 α and HIF-1 β . Arrows indicate the position of amino acids (Pro and Asp) susceptible to hydroxylation.

Receptor ten w cytoplazmie związany jest z białkiem Hsp90. W obecności liganda (tetrachlorodibenzodioxyna, benzopiren, dibenzoantracen, metlocholanren, alfa toksyna i inne) dochodzi do dysocjacji receptora AhR i jego migracji do jądra komórkowego gdzie ulega dimeryzacji z ARNT. Końcowo pobudzenie receptora AhR indukuje ekspresję hydroksylazy węglowodorów aromatycznych, należącej do grupy cytochromu P450, biorącej udział w metabolizowaniu ksenobiotyków.

Jako kluczowe elementy regulujące homeostazę tlenową, białka HIF-1 α i HIF-2 α ułatwiają komórce adaptację do warunków niskiego stężenia tlenu. Adaptacja ta związana jest z regulacją ekspresji genów zaangażowanych w komórkowy metabolizm energetyczny, transport glukozy, angiogenezę, erytropoezę, metabolizm żelaza, regulację pH, apoptozę, proliferację komórek oraz interakcje komórka-komórka i komórka-macierz komórkowa (tabela 1.) [12].

Aktywacja ekspresji genów przez białko HIF

Dotychczas opisano około 100 genów regulowanych przez białko HIF (tabela 1.). Ostatnie eksperymenty z wykorzystaniem mikromacierzy wykazały, iż może istnieć nawet 200 genów aktywowanych przez ten czynnik [13]. Geny te posiadają w swoim promotorze jedną lub kilka, ułożonych tandemowo, sekwencji 5'-CGTG-3', zwanych elementami odpowiedzi na hipoksję – HRE (*ang. Hypoxia Respond Element*) [14].

Nie wszystkie sekwencje 5'-CGTG-3' są funkcjonalnymi HRE. Dotychczas nie udało się w pełni poznać i wyjaśnić dokładnego mechanizmu, umożliwiającego rozpoznanie czynnikowi HIF funkcjonalnego i niefunkcjonalnego miejsca HRE w obrębie promotora. Wiadomo, iż w promotorach niektórych genów, w odległości 8 nukleotydów od sekwencji HRE, zlokalizowana jest sekwencja pomocnicza dla HIF-1 – HAS (*ang. HIF-1 Ancillary Sequence*) [15]. Z drugiej strony sekwencja HAS nie jest obecna w promotorach wszystkich genów aktywowanych

Tabela 1. Geny aktywowane czynnikiem transkrypcyjnym HIF, posiadające sekwencje HRE w rejonie promotora
Table 1. Genes activated by HIF transcription factor via HRE sequence in their promoter regions

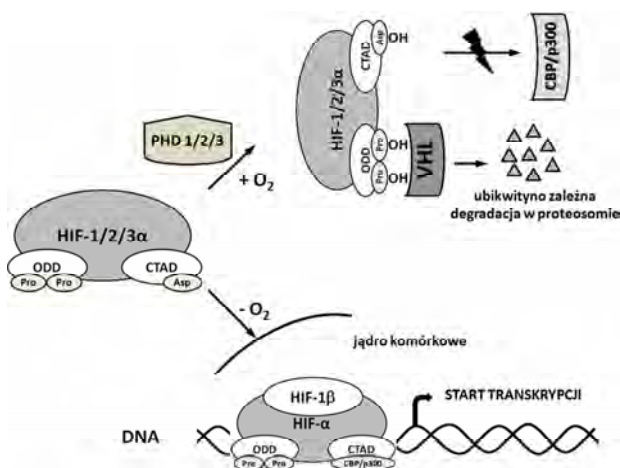
Metabolizm tlenowy		Metabolizm komórkowy		Wzrost komórki i apoptoza		Inne geny	
NCBI	Literatura	NCBI	Literatura	NCBI	Literatura	NCBI	Literatura
EPO	90	ALDOA	90, 105	IGFBP1	114	CITED2	130
FECH	91	GAPDH	106, 107	TGFB3	115	ID2	131
ABCG2	92	PGK1	90, 105	ENG	116	ETS1	132
TF	93	ENO1	90, 105	CTGF	117	DEC1	133
TFRC	94, 95	PFKFB3	108, 109	TFF3	118	BHLHE41	133
CP	96	PFKFB4	110	NT5E	119	ITGB2	134
VEGF	97, 98	CA9	111	CXCL12	120	HSP90B1	135
FLT1	99	GPX3	112	CXCR4	121	FURIN	136
LEP	100, 101	ABCB1	113	MET	122	MMP14	137
NOS3	102			TERT	123, 124	EGLN1	72
EDN1	103			BNIP3	125	EGLN3	138
SERPINE1	104			PMAIP1	126		
				PPP5C	127		
				MCL1	128		
				NPM1	129		

przez czynnik HIF-1, dlatego przypuszcza się, iż muszą istnieć dodatkowe czynniki transkrypcyjne, które wiążą się w sąsiedztwie sekwencji HRE. Dotychczas opisano interakcję z czynnikami ATF-1 [16, 17], CREB-1 [16, 17] czy AP-1 [18].

Istotny wpływ na prawidłowe rozpoznanie HRE mają również nukleotydy znajdujące się bezpośrednio w sąsiedztwie sekwencji 5'-CGTG-3'. Przypisując pozycję +1 dla nukleotydu C w sekwencji 5'-CGTG-3' kluczowe znaczenie mają pozycje -1, -2, -3, -5 oraz +5. Porównując sekwencje promotorowe 107 genów wykazano, iż nukleotyd A występuje 4,5 razy częściej w pozycji -1 i 1,8 razy częściej w pozycji -2, nukleotyd T występuje 4,2 razy częściej w pozycji -3 i 2 razy częściej w pozycji -5 natomiast nukleotyd C występuje 1,7 razy częściej w pozycji +5 [14].

Kolejną przyczyną braku funkcjonalności niektórych HRE może być metylacja DNA. Metylacja DNA jest kluczowym elementem kontrolującym rozwój zarodkowy [19], inaktywację chromosomu X [20], imprinting genów [21], wpływa na tkankowo specyficzną ekspresję genów a także bierze udział w rozwoju wielu nowotworów [22]. Metylacji ulega cytozyna w pozycji 5' pierścienia pirymidynowego w dinukleotydzie CpG. Dinukleotydy CpG tworzą tzw. wyspy CpG [23], których jest około 29 tys. w ludzkim genomie [24]. Najczęściej występującym efektem metylacji DNA w wyspach CpG jest zablokowanie procesu transkrypcji, a tym samym obniżenie ekspresji określonego genu [22]. Ponieważ sekwencja HRE znajdują się często w obrębie wysp CpG, metylacja cytozyny może uniemożliwić wiązanie się czynnika HIF do sekwencji HRE w promotorze [25].

HIF- α w normoksji



Rycina 2. Destabilizacja białka HIF1/2/3 α warunkach normoksji (+ O₂) oraz stabilizacja i transkrypcyjna aktywacja ekspresji genów w warunkach hipoksji (- O₂). ODD – domena degradacyjna zależna od tlenu, CTAD – C terminalna domena transaktywacyjna.

Figure 2. Destabilization of HIF1/2/3 α protein in normoxia (+ O₂) and its stabilization in hypoxia (- O₂). Stabilization of the α subunit leads to transcriptional activation of gene expression in hypoxic conditions. ODD – oxygen dependent degradation domain, CTAD - C terminal transactivation domain.

W warunkach dostatecznej ilości tlenu w komórce (normoksji) podjednostka α (HIF-1 α i HIF-2 α) ulega hydroksylacji i tworzy kompleks z białkiem VHL, będącym częścią kompleksu E3 ligazy ubikwitynowej, co prowadzi do jego proteosomalnej degradacji [26], a także uniemożliwia wiązanie się aktywatorów CBP/p300 [27, 28] zapobiegając aktywacji genów indukowanych hipoksją (rycina 2.). Ubikwitynacja i proteosomalna degradacja podjednostki α jest szybkim procesem, hamowanym w przypadku braku tlenu [29].

Podczas normoksji w białku HIF-1 α hydroksylacji ulegają reszty Pro402 i Pro564 natomiast w białku HIF-2 α reszty Pro405 i Pro531, zlokalizowane w zależnej od tlenu domenie degradacyjnej – ODD (ang. Oxygen-dependent Degradation Domain) (Rycina 1) [12] oraz reszty asparaginianowe Asn803 (HIF-1 α) i Asn851 (HIF-2 α) C terminalnej domeny trans aktywacyjnej podjednostki α [27] (rycina 1. i 2.).

Za hydroksylację reszt prolinowych odpowiedzialne są hydroksylazy prolinowe (PHD) [30, 9], natomiast hydroksylację reszty asparaginianowej katalizuje hydroksylaza asparaginianowa (FIH) [27, 28]. Do rodziny hydroksylaz prolinowych zaliczamy hydroksylazę prolinową 1, 2, 3 (PHD1, PHD2, PHD3) [31,32], które ulegają ekspresji w większości organów. Zidentyfikowano także czwarte białko należące do rodziny hydroksylaz prolinowych PH-4 wpływające na funkcję białek HIF-1 α i HIF-2 α [33].

Każda PHD może hydroksylować podjednostkę α z podobną wydajnością, jednakże PHD2 jest hydroksylazą kluczową [34]. Wykazano, iż myszy pozbawione genu PHD2 wykazują liczne defekty rozwojowe prowadzące do śmierci, np.: zaburzenia procesów angiogenezy i erytropoezy lub kardiomiopatię rozstrzeniową [35, 36, 37, 38], natomiast brak genu PHD1 czy też PHD3 nie jest letalny [39, 40]. Opisano także liczne mutacje w genie PHD2, powodujące m.in. rodzinną erytrocytozę [41, 42, 43]. Dotychczas nie opisano żadnych mutacji w genach PHD1 i PHD3.

PHD1 i PHD2 odpowiedzialne są za hydroksylację Pro402 i Pro564 ludzkiego HIF-1 α [31, 32], natomiast PHD3 odpowiedzialna jest za hydroksylację reszt prolinowych Pro564, (in-vitro również Pro567) [44–49] głównie podczas reoksydacji [45].

Hydroksylacja reszt aminokwasowych z udziałem PHD i FIH jest nieodwracalną modyfikacją kowalencyjną. Wymaga ona obecności O₂, Fe²⁺, 2-oksoglutaranu, białka substratowego i prawdopodobnie askorbinianu [50, 51].

W czasie reakcji jeden z atomów tlenu zużywany jest do hydroksylacji proliny, natomiast drugi atom tlenu dla oksydacyjnej dekarboksylacji 2-oksoglutaranu, w wyniku czego tworzy się bursztynian i CO₂. Funkcją witaminy C jest utrzymywanie prawidłowego poziomu utlenienia jonu żelaza (Fe²⁺) [52], choć inne związki redukujące mogą zastąpić witaminę C. Reakcja utleniania związana z atomem żelaza jest wrażliwa na reaktywne formy tlenu [53], generowane przez mitochondrialny kompleks III [53] lub w mniejszym stopniu przez oksydazy NADPH [54]. Wolne

rodniki tlenowe stabilizują podjednostki α białek HIF w czasie hipoksji [53, 55, 56] poprzez zmianę stopnia utlenienia jonu żelaza z Fe^{2+} na Fe^{3+} w białkach PHD [57].

Na aktywność hydroksylaz PHD i FIH mają wpływ askorbinian [52], niektóre jony metali [58, 59], reaktywne formy tlenu wraz z tlenkiem azotu [60], pośrednie produkty Cyklu Krebsa [61, 62] oraz oddziaływania typu białko-białko, co przekłada się na ilość białka HIF- α . Podjednostka α stabilizowana jest również przez oddziaływania kowalencyjne z innymi białkami (tabela 2.).

Podczas długotrwałej hipoksji, w celu degradacji nadmiaru białka HIF- α , dochodzi do nasilenia ekspresji hydroksylaz prolinowych PHD2 i PHD3 [34, 67–72] posiadających w obrębie promotora sekwencje HRE [72, 73]. Wynikiem tego procesu jest przywrócenie właściwego stosunku pomiędzy stabilizacją i degradacją białka HIF- α , chroniąc tym samym komórkę przed wejściem w stan apoptozy.

Wzrost ilości białka HIF- α nie jest związany jedynie ze stanem hipoksji. Oddziaływanie podjednostki α z różnymi czynnikami (tabela 3.), a także właściwości bio-

Tabela 2. Białka oddziałujące z czynnikiem HIF- α na zasadzie modyfikacji kowalencyjnych. Oddziaływania białko-białko zachodzą na drodze hydroksylacji, ubikwitynacji, acetylacji, fosforylacji lub ochrony przestrzennej
Table 2. Proteins interacting with the HIF- α factor. This interaction is achieved by covalent modifications such as hydroxylation, ubiquitination, acetylation, phosphorylation, or by steric protection

Białka modyfikujące stabilność HIF- α	Literatura	Kofaktory transkrypcyjne	Literatura
PHD1/2/3	31, 32	ARNT	161–163
FIH	27, 52	CBP/p300	16, 164–168
VHL	26	SRC-1	167, 169
VLP	139	TIF2	167
VDU2	140	HDAC1,2,3,7	27, 170
ARD1	141	Ref-1	167, 171
PSMA7	142	HNF4	172, 173
HSP90	143–146	Smad3	174, 175
HSP70	147	STAT3	176
P53	148, 149	C/EBP α	177
Mdm2	150, 151	Ets-1	178
Jab1/CSN5	152, 153	Myc	179
SUMO-1	154	p14 ^{ARF}	180
OS-9	155	HBx	181
p42/p44 ERK	156	Brm	182
GSK-3	157	Brg-1	182
DNA-PKcs, Ku70/Ku80	158	TRIP230	183
Per1	159	Prb	184
ER α	160	NEMO	185

HIF- α w hipoksji

Ilość oraz przestrzenne rozmieszczenie hydroksylaz i czynnika indukowanego hipoksją jest uzależnione od stopnia unaczynienia tkanki i związane z istnieniem gradientu stężenia tlenu [63], w kierunku od naczyń do najdalej położonych komórek. W miejscach niskiego ciśnienia parcjalnego tlenu aktywność katalityczna hydroksylaz jest hamowana [45, 64, 65]. Wiąże się to ze stabilizacją podjednostki α białka HIF, jej translokacją do jądra komórkowego, dimeryzacją z podjednostką β , związaniem czynników transkrypcyjnych CBP/p300 [12, 14] (rycina 2.) oraz aktywacją ekspresji genów indukowanych hipoksją [27, 28] (tabela 1.). W przypadku linii komórkowych podjednostka α ulega stabilizacji przy stężeniu tlenu poniżej 5% [66].

chemiczne hydroksylaz prolinowych wpływają na jej stabilizację w warunkach normoksji.

PHD mają niskie powinowactwo do tlenu z wartością K_M zbliżoną do ciśnienia parcjalnego tlenu w warunkach pokojowych. Ciśnienie to jest znacznie wyższe od najwyższego ciśnienia parcjalnego tlenu w ludzkim organizmie [44], dlatego też hydroksylazy nie wykazują maksymalnej aktywności katalitycznej w tkankach. Po drugie – enzymy te nie występują w komórce w dużym nadmiarze [74, 75, 76], co sprzyja stabilizacji białka HIF- α w warunkach dostatecznej ilości tlenu w organizmie.

Tabela 3. Cząsteczki wpływające na ilość białka HIF- α na drodze niezależnej od hipoksjiTable 3. Molecules that increase HIF- α protein abundance independently of hypoxia

Stymulant	Literatura
BIAŁKO	
Insulina	186–190
IGF-1	191, 186, 187
IGF-2	187
Bfgf	192, 193
EGF	187, 188, 194
HGF	195
PDGF	192
TGF- β	196
Il-1 β	189, 197, 198
TNF- α	197, 199
Angiogensyna II	192, 200
Endotelina-1	201
Trombina	192, 202
Heregulina	203
Nur77	204
MAŁE CZĄSTECZKI	
Androgeny	205
Hormon tarczycy	206
Acetylocholina	207, 208
FSH	209
Serotonina	192
NO	210, 211, 212
RFT	213
LPS	214
WIRUSY	
EBV	215
HBV	216
HHV-8	217
JONY METALI	
Fe ³⁺	218
Co ²⁺	218
Ni ²⁺	219, 220
Ca ²⁺	221
Cu ²⁺	59
Zn ²⁺	222
As ⁺	223
V ⁺	224
Cr ⁺	225
H ⁺	226

HIF- α w nowotworach

Kancerogeneza jest złożonym procesem, w który zaangażowany jest szereg czynników zarówno genetycznych, jak i epigenetycznych [77]. Umożliwiają one komórkom nowotworowym nabycie nowych cech, różniących je od komórek normalnych. Komórki rakowe stają się odporne na działanie inhibitorów wzrostu, proliferują przy braku egzogennych czynników wzrostu, zahamowany zostaje proces apoptozy, nabywają nieograniczonego potencjału replikacyjnego poprzez aktywację telomerazy, występuje w nich zaburzona angiogeneza, cechuje je

inwazyjność i zdolność do tworzenia przerzutów [78]. Istotny wpływ na złośliwość i metastazę komórek nowotworowych ma także ich mikrośrodowisko [79], którego cechą charakterystyczną jest występowanie hipoksji. Szybko dzielące się komórki nowotworowe cechuje słaby rozwój naczyń krwionośnych, co przy perfuzji tkanki przez tlen na głębokość 100–180 μm [80] uniemożliwia prawidłowe zaopatrzenie wszystkich komórek w dostateczną ilość tlenu oraz składników odżywczych [81–83]. W tkance prawidłowej stężenie tlenu wynosi około 7% (53 mmHg), natomiast w tkance nowotworowej waha się w granicach od 7% do poniżej 1% [11]. Niska ilość tlenu w tkance nowotworowej sprzyja stabilizacji białka HIF- α , które stymuluje komórki endotelialne do migracji w okolice rozwijającego się nowotworu i tworzenia nowych naczyń krwionośnych. Naczynia te tworzone są w sposób chaotyczny uniemożliwiając prawidłowe zaopatrzenie komórek w tlen i składniki odżywcze [84] i jest przyczyną narastającej hipoksji.

Podwyższoną ekspresję HIF obserwuje się w około 53% wszystkich nowotworów [85], wśród których można wymienić raka okrężnicy, żołądka, trzustki, płuc, jajnika, prostaty, nerek, czerniaka [85], macicy, piersi, głowy i szyi [86]. Wysoka ekspresja HIF w komórkach raka bezpośrednio wiąże się ze zwiększoną ich odpornością na radio- i chemioterapię [87] oraz ma wpływ na ich złośliwość i przerzutowość [80]. Ponieważ hipoksja jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych markerów związanych z rozwojem nowotworów należy brać ją pod uwagę przy prognozowaniu stanu pacjenta a także jako potencjalny element związany z leczeniem [88, 89]. Obecnie prowadzone są intensywne poszukiwania nowych związków mogących specyficznie blokować czynnik HIF- α w warunkach hipoksji. Związki te mogą być potencjalnie wykorzystywane w skojarzonej terapii przeciwnowotworowej i wykorzystane do obniżenia potencjału proliferacyjnego komórek nowotworowych zwiększając szanse pacjentów w walce z nowotworami.

Piśmiennictwo

- Adelman D.M., Maltepe E., Simon M.C.: Multilineage embryonic hematopoiesis requires hypoxic ARNT activity. *Genes Dev.*, 1999, 13, 2478–2483.
- Adelman D.M., Gertsenstein M., Nagy A. et al.: Placental cell fates are regulated in vivo by HIF-mediated hypoxia responses. *Genes Dev.*, 2000, 14, 3191–3203.
- Covello K.L., Kehler J., Yu H, Gordan J.D. et al.: HIF-2 α regulates Oct-4: effects of hypoxia on stem cell function, embryonic development, and tumor growth. *Genes Dev.*, 2006, 20, 557–570.
- Cowden Dahl K.D., Fryer B.H., Mack F.A. et al.: Hypoxia-inducible factors 1 α and 2 α regulate trophoblast differentiation. *Mol. Cell Biol.*, 2005, 25, 10479–10491.
- Morrison S.J., Csete M., Groves A.K., et al.: Culture in reduced levels of oxygen promotes clonogenic sympathoadrenal differentiation by isolated neural crest stem cells. *J. Neurosci.*, 2000, 20, 7370–7376.
- Studer L., Csete M., Lee S.H. et al.: Enhanced proliferation, survival, and dopaminergic differentiation of CNS

- precursors in lowered oxygen. *J. Neurosci.*, 2000, 20, 7377–7383.
7. Haase V.H.: Hypoxia-inducible factors in the kidney. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2006, 291, F271–F281.
 8. Semenza G. L.: Regulation of mammalian O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 1999, 15, 551–578.
 9. Wenger R.H.: Cellular adaptation to hypoxia: O₂-sensing protein hydroxylases, hypoxia-inducible transcription factors, and O₂-regulated gene expression. *FASEB J.*, 2002, 16, 1151–1162.
 10. Wiesener M.S., Jurgensen J.S., Rosenberger C. et al.: Widespread hypoxia-inducible expression of HIF-2 α in distinct cell populations of different organs. *FASEB J.*, 2003, 17, 271–273.
 11. Heddleston J.M., Li Z., Lathia J.D. et al.: Hypoxia inducible factors in cancer stem cells. *Br. J. Cancer.*, 2010, 102, 789–795.
 12. Schofield C.J., Ratcliffe P.J.: Oxygen sensing by HIF hydroxylases. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2004, 5, 343–354.
 13. Tsuchihara K, Suzuki Y, Wakaguri H. et al.: Massive transcriptional start site analysis of human genes in hypoxia cells. *Nucl. Acids Res.*, 2009, 37, 2249–2263
 14. Wenger R.H., Stiehl D.P., Camenisch G.: Integration of oxygen signaling at the consensus HRE. *Sci STKE.*, 2005, 306, re12.
 15. Zagórska A., Dulak J.: HIF-1: The knowns and unknowns of hypoxia sensing. *Acta Biochim. Pol.*, 2004, 51, 563–585.
 16. Ebert B.L., Bunn H.F.: Regulation of transcription by hypoxia requires a multiprotein complex that includes hypoxia-inducible factor 1, an adjacent transcription factor, and p300/CREB binding protein. *Mol. Cell. Biol.*, 1998, 18, 4089–4096.
 17. Firth J.D., Ebert B.L., Ratcliffe P.J.: Hypoxic regulation of lactate dehydrogenase A. Interaction between hypoxia-inducible factor 1 and cAMP response elements. *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 21021–21027.
 18. Damert A., Ikeda E., Risau W.: Activator-protein-1 binding potentiates the hypoxia-inducible factor-1-mediated hypoxia-induced transcriptional activation of vascular-endothelial growth factor expression in C6 glioma cells. *Biochem. J.*, 1997, 327, 419–423.
 19. Santos F., Dean W.: Epigenetic reprogramming during early development in mammals. *Reproduction*, 2004, 127: 643–651.
 20. Baylin S.B., Herman J.G.: DNA hypermethylation in tumorigenesis: epigenetics joins genetics. *Trends Genet.*, 2000, 16, 168–174.
 21. Attwood J.T., Yung R.L., Richardson B.C.: DNA methylation and the regulation of gene transcription. *Cell Mol. Life Sci.*, 2002, 59, 241–257
 22. Łuczak M.W., Jagodziński P.P.: The role of DNA methylation in cancer development. *Folia Histochem. Cytobiol.*, 2006, 44, 143–154.
 23. Robertson K.D., Jones P.A.: DNA methylation: past, present and future directions. *Carcinogenesis*, 2000, 21, 461–467.
 24. Clark S.J., Melki J.: DNA methylation and gene silencing in cancer: which is the guilty party? *Oncogene*, 2002, 21, 5380–5387.
 25. Wenger R.H., Kvietikova I., Rolfs A. et al.: Oxygen-regulated erythropoietin gene expression is dependent on a CpG methylation-free hypoxia-inducible factor-1 DNA-binding site. *Eur. J. Biochem.*, 1998, 253, 771–777.
 26. Maxwell P.H., Wiesener M.S., Chang G.W. et al.: The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature*, 1999, 399, 271–275.
 27. Mahon P.C., Hirota K., Semenza G.L.: FIH-1: a novel protein that interacts with HIF-1 α and VHL to mediate repression of HIF-1 transcriptional activity. *Genes Dev.*, 2001, 15, 2675–2686.
 28. Lando D., Peet D.J., Gorman J.J., et al.: FIH-1 is an asparaginyl hydroxylase enzyme that regulates the transcriptional activity of hypoxia-inducible factor. *Genes Dev.*, 2002, 16, 1466–1471.
 29. Jewell U.R., Kvietikova I., Scheid A., et al.: Induction of HIF-1 α in response to hypoxia is instantaneous. *FASEB J.*, 2001, 15, 1312–1314.
 30. Kaelin W.G. Jr, Ratcliffe P.J.: Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. *Mol Celli*, 2008, 30, 393–402.
 31. Epstein A.C., Gleadle J.M., McNeill L.A. et al.: C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation. *Cell*, 2001, 107, 43–54.
 32. Bruick R.K., McKnight S.L.: A conserved family of prolyl-4-hydroxylases that modify HIF. *Science*, 2001, 294, 1337–1340.
 33. Oehme F., Ellinghaus P., Kolkhof P. et al.: Overexpression of PH-4, a novel putative proline 4-hydroxylase, modulates activity of hypoxia-inducible transcription factors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002, 296, 343–349.
 34. Berra E., Benizri E., Ginouves A., et al.: HIF prolyl-hydroxylase 2 is the key oxygen sensor setting low steady-state levels of HIF-1 α in normoxia. *EMBO J.*, 2003, 22, 4082–4090.
 35. Takeda K., Ho V.C., Takeda H. et al.: Placental but not heart defects are associated with elevated hypoxia-inducible factor α levels in mice lacking prolyl hydroxylase domain protein 2. *Mol. Cell Biol.*, 2006; 26, 8336–8346.
 36. Takeda K., Cowan A., Fong G.H.: Essential role for prolyl hydroxylase domain protein 2 in oxygen homeostasis of the adult vascular system. *Circulation*, 2007; 116, 774–781.
 37. Takeda K., Aguila H.L., Parikh N.S. et al.: Regulation of adult erythropoiesis by prolyl hydroxylase domain proteins. *Blood*, 2008, 111, 3229–3235.
 38. Minamishima Y.A., Moslehi J., Bardeesy N. et al.: Somatic inactivation of the PHD2 prolyl hydroxylase causes polycythemia and congestive heart failure. *Blood*, 2008, 111, 3236–3244.
 39. Aragonés J., Schneider M., Van Geyte K. et al.: Deficiency or inhibition of oxygen sensor Phd1 induces hypoxia tolerance by reprogramming basal metabolism. *Nat. Genet.*, 2008; 40, 170–180.
 40. Bishop T., Gallagher D., Pascual A. et al.: Abnormal sympathoadrenal development and systemic hypotension in PHD3^{-/-} mice. *Mol. Cell Biol.*, 2008; 28, 3386–3400.
 41. Percy M.J., Zhao Q., Flores A. et al.: A family with erythrocytosis establishes a role for prolyl hydroxylase domain protein 2 in oxygen homeostasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103, 654–659.

42. Percy M.J., Furlow P.W., Beer P.A. et al.: A novel erythrocytosis-associated PHD2 mutation suggests the location of a HIF binding groove. *Blood*, 2007, 110, 2193-2196.
43. Ladroue C., Carcenac R., Leporrier M. et al.: PHD2 mutation and congenital erythrocytosis with paraganglioma. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 359, 2685-2692.
44. Hirsilä M., Koivunen P., Günzler V., et al.: Characterization of the human prolyl 4-hydroxylases that modify the hypoxia-inducible factor. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 30772-30780.
45. Appelhoff R.J., Tian Y.M., Raval R.R. et al.: Differential function of the prolyl hydroxylases PHD1, PHD2, and PHD3 in the regulation of hypoxia-inducible factor. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 38458-38465.
46. Chan D.A., Sutphin P.D., Yen S.E. et al.: Coordinate regulation of the oxygen-dependent degradation domains of hypoxia-inducible factor 1 α . *Mol. Cell Biol.*, 2005, 25, 6415-6426.
47. Landázuri M.O., Vara-Vega A., Viton M. et al.: Analysis of HIF-prolyl hydroxylases binding to substrates. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2006, 351, 313-320.
48. Fedulova N., Hanrieder J., Bergquist J. et al.: Expression and purification of catalytically active human PHD3 in *Escherichia coli*. *Protein Expo. Purif.*, 2007, 54, 1-10.
49. Flashman E., Bagg E.A., Chowdhury R. et al.: Kinetic rationale for selectivity toward N and C-terminal oxygen-dependent degradation domain substrates mediated by a loop region of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylases. *J. Biol. Chem.*, 2008, 283, 3808-3815.
50. Ivan M., Kondo K., Yang H. et al.: HIF α targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O₂ sensing. *Science*, 2001, 292, 464-468.
51. Jaakkola P., Mole D.R., Tian Y.M., et al.: Targeting of HIF- α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation. *Science*, 2001, 292, 468-472.
52. Knowles H.J., Raval R.R., Harris A.L. et al.: Effect of ascorbate on the activity of hypoxia-inducible factor in cancer cells. *Cancer Res.*, 2003, 63, 1764-1768.
53. Brunelle J.K., Bell E.L., Quesada N.M. et al.: Oxygen sensing requires mitochondrial ROS but not oxidative phosphorylation. *Cell Metab.*, 2005, 1, 409-414.
54. Acker T., Fandrey J., Acker H.: The good, the bad and the ugly in oxygen-sensing: ROS, cytochromes and prolyl-hydroxylases. *Cardiovasc. Res.*, 2006, 71, 195-207.
55. Mansfield K.D., Guzy R.D., Pan Y. et al.: Mitochondrial dysfunction resulting from loss of cytochrome c impairs cellular oxygen sensing and hypoxic HIF- α activation. *Cell Metab.*, 2005, 1, 393-399.
56. Guzy R.D., Hoyos B., Robin E. et al.: Mitochondrial complex III is required for hypoxia-induced ROS production and cellular oxygen sensing. *Cell Metab.*, 2005, 1, 401-408.
57. Chandel N.S., Maltepe E., Goldwasser E. et al.: Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-induced transcription. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, 95, 11715-11720.
58. Hirsilä M., Koivunen P., Xu L. T et al.: Effect of desferrioxamine and metals on the hydroxylases in the oxygen sensing pathway. *FASEB J.*, 2005, 19, 1308-1310.
59. Martin F., Linden T., Katschinski D.M. et al.: Copper-dependent activation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1: Implications for ceruloplasmin regulation. *Blood*, 2005, 105, 4613-4619.
60. Metzén E., Zhou J., Jelkmann W. et al.: Nitric oxide impairs normoxic degradation of HIF-1 α by inhibition of prolyl hydroxylases. *Mol. Biol. Cell*, 2003, 14, 3470-3481.
61. Dalgard C.L., Lu H., Mohyeldin A. et al.: Endogenous 2-oxoacids differentially regulate expression of oxygen sensors. *Biochem. J.*, 2004, 380, 419-424.
62. Selak M.A., Armour S.M., MacKenzie E.D. et al.: Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF- α prolyl hydroxylase. *Cancer Cell*, 2005, 7, 77-85.
63. Hofer T., Desbaillets I., Höpfl G. et al.: Dissecting hypoxia-dependent and hypoxia-independent steps in the HIF-1 α activation cascade: Implications for HIF-1 α gene therapy. *FASEB J.*, 2001, 15, 2715-2717.
64. Lieb M.E., Menzies K., Moschella M.C. et al.: Mammalian EGLN genes have distinct patterns of mRNA expression and regulation. *Biochem. Cell Biol.*, 2002, 80, 421-426.
65. Willam C., Nicholls L.G., Ratcliffe P.J. et al.: The prolyl hydroxylase enzymes that act as oxygen sensors regulating destruction of hypoxia-inducible factor α . *Adv. Enzyme Regul.*, 2004, 44, 75-92.
66. Jiang B.H., Semenza G.L., Bauer C. et al.: Hypoxia-inducible factor 1 levels vary exponentially over a physiologically relevant range of O₂ tension. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 1996, 271, C1172-C1180.
67. del Peso L., Castellanos M.C., Temes E. et al.: The von Hippel Lindau/hypoxia-inducible factor (HIF) pathway regulates the transcription of the HIF-proline hydroxylase genes in response to low oxygen. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 48690-48695.
68. D'Angelo G., Duplan E., Boyer N. et al.: Hypoxia up-regulates prolyl hydroxylase activity: A feedback mechanism that limits HIF-1 responses during reoxygenation. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 38183-38187.
69. Cioffi C.L., Liu X.Q., Kosinski P.A. et al.: Differential regulation of HIF-1 α prolyl-4-hydroxylase genes by hypoxia in human cardiovascular cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003, 303, 947-953.
70. Aprelikova O., Chandramouli G.V., Wood M. et al.: Regulation of HIF prolyl hydroxylases by hypoxia-inducible factors. *J. Cell. Biochem.*, 2004, 92, 491-501.
71. Marxsen J.H., Stengel P., Doege K. et al.: Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) promotes its degradation by induction of HIF- α -prolyl-4-hydroxylases. *Biochem. J.*, 2004, 381, 761-767.
72. Metzén E., Stiehl D.P., Doege K. et al.: Regulation of the prolyl hydroxylase domain protein 2 (phd2/egln-1) gene: Identification of a functional hypoxia-responsive element. *Biochem. J.*, 2005, 387, 711-717.
73. Pescador N., Cuevas Y., Naranjo S. et al.: Identification of a functional hypoxia-responsive element that regulates the expression of the egl nine homologue 3 (egln3/phd3) gene. *Biochem. J.*, 2005, 390, 189-97.
74. Stiehl D.P., Wirthner R., Köditz J. et al.: Increased prolyl 4-hydroxylase domain proteins compensate for decreased oxygen levels. Evidence for an autoregulatory oxygen-sensing system. *J. Biol. Chem.*, 2006, 281, 23482-23491.
75. Khanna S., Roy S., Maurer M. et al.: Oxygen-sensitive reset of hypoxia-inducible factor transactivation respon-

- se: prolyl hydroxylases tune the biological normoxic set point. *Free Radic. Biol. Med.*, 2006, 40, 2147-2154.
76. Ginouvès A., Ilc K., Macías N. et al.: PHDs overactivation during chronic hypoxia "desensitizes" HIF α and protects cells from necrosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, 105, 4745-4750.
 77. Hanahan D., Weinberg R.A.: The hallmarks of cancer. *Cell*, 2000, 100, 57-70.
 78. Bao S., Ouyang G., Bai X. et al.: Periostin potently promotes metastatic growth of colon cancer by augmenting cell survival via the Akt/PKB pathway. *Cancer Cell*, 2004, 5, 329-339.
 79. Roskelley C.D., Bissell M.J.: The dominance of the microenvironment in breast and ovarian cancer. *Semin. Cancer Biol.*, 2002, 12, 97-104.
 80. Powis G., Kirkpatrick L.: Hypoxia inducible factor-1 α as a cancer drug target. *Mol. Cancer Ther.*, 2004, 3, 647-654.
 81. Pouyssegur J., Dayan F., Mazure N.M.: Hypoxia signaling in cancer and approaches to enforce tumour regression. *Nature*, 2006, 441, 437-443.
 82. Bertout J.A., Patel S.A., Simon M.C.: The impact of O₂ availability on human cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2008, 8, 967-975.
 83. Denko N.C.: 2008. Hypoxia, HIF1 and glucose metabolism in the solid tumour. *Nat. Rev. Cancer*, 2008, 8, 705-713.
 84. Baish J.W., Jain R.K.: Cancer, angiogenesis and fractals. *Nat. Med.*, 1998, 4, 984.
 85. Zhong H., De Marzo A.M., Laughner E. et al.: Overexpression of hypoxia-inducible factor 1 α in common human cancers and their metastases. *Cancer Res.*, 1999, 59, 5830-5835.
 86. Vaupel P., Mayer A.: Hypoxia in cancer: significance and impact in clinical outcome. *Cancer Metastasis Ver.*, 2007, 26, 225-29.
 87. Bristow R.G., Richard P.: Hypoxia, DNA repair and genetic instability. Hill in *Nature Reviews.*, 2008, 8, 180-192.
 88. Lundgren K., Holm C., Landberg G.: Hypoxia and breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *Cell Mol. Life Sci.*, 2007, 64, 3233-3247.
 89. Le Q.T., Courter D.: 2008. Clinical biomarkers for hypoxia targeting. *Cancer Metastasis Rev.*, 2008, 27, 351-362.
 90. Semenza G.L., Roth P.H., Fang H.M. et al.: Transcriptional regulation of genes encoding glycolytic enzymes by hypoxia-inducible factor 1. *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, 23757-23763.
 91. Liu Y.L., Ang S.O., Weigent D.A., et al.: Regulation of ferredoxin gene expression by hypoxia. *Life Sci.*, 2004, 75, 2035-2043.
 92. Krishnamurthy P., Ross D.D., Nakanishi T., et al.: The stem cell marker Bcrp/ABC2 enhances hypoxic cell survival through interactions with heme. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 24218-24225.
 93. Rolfes A., Kvietikova I., Gassmann M. et al.: Oxygen-regulated transferrin expression is mediated by hypoxia-inducible factor-1. *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 20055-20062.
 94. Tacchini L., Bianchi L., Bernelli-Zazzera A. et al.: Transferrin receptor induction by hypoxia. HIF-1-mediated transcriptional activation and cell-specific post-transcriptional regulation. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 24142-24146.
 95. Lok C.N., Ponka P.: Identification of a hypoxia response element in the transferrin receptor gene. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 24147-24152.
 96. Mukhopadhyay C.K., Mazumder B., Fox P.L.: Role of hypoxia-inducible factor-1 in transcriptional activation of ceruloplasmin by iron deficiency. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 21048-21054.
 97. Liu Y., Cox S.R., Morita T. et al.: Hypoxia regulates vascular endothelial growth factor gene expression in endothelial cells. Identification of a 5' enhancer. *Circ. Res.*, 1995, 77, 638-643.
 98. Forsythe J.A., Jiang B.H., Iyer N.V. et al.: Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol. Cell. Biol.*, 1996, 16, 4604-4613.
 99. Gerber H.P., Condorelli F., Park J. et al.: Differential transcriptional regulation of the two vascular endothelial growth factor receptor genes. Flt-1, but not Flk-1/KDR, is up-regulated by hypoxia. *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 23659-23667.
 100. Ambrosini G., Nath A. K., Sierra-Honigmann M. R. et al.: Transcriptional activation of the human leptin gene in response to hypoxia. Involvement of hypoxia-inducible factor 1. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 34601-34609.
 101. Grosfeld A., André J., Hauguel-de Mouzon S. et al.: Hypoxia-inducible factor 1 transactivates the human leptin gene promoter. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 42953-42957.
 102. Coulet F., Nadaud S., Agrapart M. et al.: Identification of hypoxia response element in the human endothelial nitric oxide synthase gene promoter. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 46230-46240.
 103. Hu J., Discher D.J., Bishopric N.H. et al.: Hypoxia regulates expression of the endothelin-1 gene through a proximal hypoxia-inducible factor-1 binding site on the antisense strand. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998, 245, 894-899.
 104. Fink T., Kazlauskas A., Poellinger L. et al.: Identification of a tightly regulated hypoxia-response element in the promoter of human plasminogen activator inhibitor-1. *Blood*, 2002, 99, 2077-2083.
 105. Semenza G.L., Jiang B.H., Leung S.W. et al.: Hypoxia response elements in the aldolase A, enolase 1, and lactate dehydrogenase A gene promoters contain essential binding sites for hypoxia-inducible factor 1. *J. Biol. Chem.*, 1996, 271, 32529-32537.
 106. Graven K.K., Yu Q., Pan D. et al.: Identification of an oxygen responsive enhancer element in the glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase gene. *Biochim. Biophys. Acta*, 1999, 1447, 208-218.
 107. Lu S., Gu X., Hoestje S. et al.: Identification of an additional hypoxia responsive element in the glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase gene promoter. *Biochim. Biophys. Acta*, 2002, 1574, 152-156.
 108. Obach M., Navarro-Sabaté A., Caro J. et al.: 6-Phosphofructo-2-kinase (pfkfb3) gene promoter contains hypoxia-inducible factor-1 binding sites necessary for transactivation in response to hypoxia. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 53562-53570.
 109. Fukasawa M., Tsuchiya T., Takayama E. et al.: Identification and characterization of the hypoxia-responsive element of the human placental 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-

- 2,6-bisphosphatase gene. *J. Biochem.*, 2004, 136, 273–277.
110. Minchenko O., Opentanova I., Minchenko D. et al.: Hypoxia induces transcription of 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase-4 gene via hypoxia-inducible factor-1 α activation. *FEBS Lett.*, 2004, 576, 14–20.
111. Grabmaier K., MC A. d.W., Verhaegh G.W. et al.: Strict regulation of CAIX(G250/MN) by HIF-1 α in clear cell renal cell carcinoma. *Oncogene*, 2004, 23, 5624–5631.
112. Bierl C., Voetsch B., Jin R.C. et al.: Determinants of human plasma glutathione peroxidase (GPx-3) expression. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 26839–26845.
113. Comerford K.M., Wallace T.J., Karhausen J. et al.: Hypoxia-inducible factor-1-dependent regulation of the multidrug resistance (MDR1) gene. *Cancer Res.*, 2002, 62, 3387–3394.
114. Tazuke S.I., Mazure N.M., Sugawara J. et al.: Hypoxia stimulates insulin-like growth factor binding protein 1 (IGFBP-1) gene expression in HepG2 cells: A possible model for IGFBP-1 expression in fetal hypoxia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, 95, 10188–10193.
115. Nishi H., Nakada T., Hokamura M. et al.: Hypoxia-inducible factor-1 transactivates transforming growth factor- β 3 in trophoblast. *Endocrinology*, 2004, 145, 4113–4118.
116. Sánchez-Elsner T., Botella L.M., Velasco B. et al.: Endoglin expression is regulated by transcriptional cooperation between the hypoxia and transforming growth factor- β pathways. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 43799–43808.
117. Higgins D.F., Biju M.P., Akai Y., et al.: Hypoxic induction of Ctgf is directly mediated by Hif-1. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2004, 287, F1223–F1232.
118. Furuta G.T., Turner J.R., Taylor C.T. et al.: Hypoxia-inducible factor 1-dependent induction of intestinal trefoil factor protects barrier function during hypoxia. *J. Exp. Med.*, 2001, 193, 1027–1034.
119. Synnestvedt K., Furuta G.T., Comerford K.M. et al.: Ecto-5'-nucleotidase (CD73) regulation by hypoxia-inducible factor-1 mediates permeability changes in intestinal epithelia. *J. Clin. Invest.*, 2002, 110, 993–1002.
120. Ceradini D.J., Kulkarni A.R., Callaghan M.J. et al.: Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. *Nat. Med.*, 2004, 10, 858–864.
121. Staller P., Sulitkova J., Lisztwan J. et al.: Chemokine receptor CXCR4 downregulated by von Hippel-Lindau tumour suppressor pVHL. *Nature*, 2003, 425, 307–311.
122. Pennacchietti S., Michieli P., Galluzzo M. et al.: Hypoxia promotes invasive growth by transcriptional activation of the met protooncogene. *Cancer Cell*, 2003, 3, 347–361.
123. Nishi H., Nakada T., Kyo S., et al.: Hypoxia-inducible factor 1 mediates upregulation of telomerase (hTERT). *Mol. Cell. Biol.*, 2004, 24, 6076–6083.
124. Yatabe N., Kyo S., Maida Y. et al.: HIF-1-mediated activation of telomerase in cervical cancer cells. *Oncogene*, 2004, 23, 3708–3715.
125. Kothari S., Cizeau J., McMillan-Ward E. et al.: BNIP3 plays a role in hypoxic cell death in human epithelial cells that is inhibited by growth factors EGF and IGF. *Oncogene*, 2003, 22, 4734–4744.
126. Kim J.Y., Ahn H.J., Ryu J.H. et al.: BH3-only protein Noxa is a mediator of hypoxic cell death induced by hypoxia-inducible factor 1 α . *J. Exp. Med.*, 2004, 199, 113–124.
127. Zhou G., Golden T., Aragon I.V. et al.: Ser/Thr protein phosphatase 5 inactivates hypoxia-induced activation of an apoptosis signal-regulating kinase 1/MKK-4/JNK signaling cascade. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 46595–46605.
128. Piret J.P., Minet E., Cosse J.P. et al.: Hypoxia-inducible factor-1-dependent overexpression of myeloid cell factor-1 protects hypoxic cells against tert-butyl hydroperoxide-induced apoptosis. *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, 9336–9344.
129. Li J., Zhang X., Sejas D.P. et al.: Hypoxia-induced nucleophosmin protects cell death through inhibition of p53. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 41275–41279.
130. Bhattacharya S., Michels C.L., Leung M.K. et al.: Functional role of p35srj, a novel p300/CBP binding protein, during transactivation by HIF-1. *Genes Dev.*, 1999, 13, 64–75.
131. Löfstedt T., Jögi A., Sigvardsson M. et al.: Induction of ID2 expression by hypoxia-inducible factor-1: A role in dedifferentiation of hypoxic neuroblastoma cells. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 39223–39231.
132. Oikawa M., Abe M., Kurosawa H. et al.: Hypoxia induces transcription factor ETS-1 via the activity of hypoxia-inducible factor-1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001, 289, 39–43.
133. Miyazaki K., Kawamoto T., Tanimoto K. et al.: Identification of functional hypoxia response elements in the promoter region of the DEC1 and DEC2 genes. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 47014–47021.
134. Kong T., Eltzschig H.K., Karhausen J. et al.: Leukocyte adhesion during hypoxia is mediated by HIF-1-dependent induction of β 2 integrin gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, 101, 10440–10445.
135. Paris S., Denis H., Delaive E. et al.: Up-regulation of 94-kDa glucose-regulated protein by hypoxia-inducible factor-1 in human endothelial cells in response to hypoxia. *FEBS Lett.*, 2005, 579, 105–114.
136. McMahon S., Grondin F., McDonald P.P. et al.: Hypoxia-enhanced expression of the proprotein convertase furin is mediated by hypoxia-inducible factor-1: Impact on the bioactivation of proproteins. *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, 6561–6569.
137. Petrella B.L., Lohi J., Brinckerhoff C.E.: Identification of membrane type-1 matrix metalloproteinase as a target of hypoxia-inducible factor-2 α in von Hippel-Lindau renal cell carcinoma. *Oncogene*, 2005, 24, 1043–1052.
138. Pescador N., Cuevas Y., Naranjo S. et al.: Identification of a functional hypoxia-responsive element that regulates the expression of the egl nine homologue 3 (egln3/phd3) gene. *Biochem. J.*, 2005, 390, 189–197.
139. Qi H., Gervais M.L., Li W. et al.: Molecular cloning and characterization of the von Hippel-Lindau-like protein. *Mol. Cancer Res.*, 2004, 2, 43–52.
140. Li, D., Wang Z., Messing E.M. et al.: VHL protein-interacting deubiquitinating enzyme 2 deubiquitinates and stabilizes HIF-1 α . *EMBO Rep.*, 2005, 6, 373–378.
141. Jeong J.W., Bae M.K., Ahn M.Y. et al.: Regulation and destabilization of HIF-1 α by ARD1-mediated acetylation. *Cell*, 2002, 111, 709–720.
142. Cho S., Choi Y.J., Kim J.M. et al.: Binding and regulation of HIF-1 α by a subunit of the proteasome complex, PSMA7. *FEBS Lett.*, 2001, 498, 62–66.
143. Gradin K., McGuire J., Wenger R.H. et al.: Functional interference between hypoxia and dioxin signal transduc-

- tion pathways: Competition for recruitment of the Arnt transcription factor. *Mol. Cell. Biol.*, 1996, 16, 5221–5231.
144. Katschinski D.M., Le L., Heinrich D. et al.: Heat induction of the unphosphorylated form of hypoxia-inducible factor-1 α is dependent on heat shock protein-90 activity. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 9262–9267.
 145. Katschinski D.M., Le L., Schindler S.G., et al.: Interaction of the PAS B domain with HSP90 accelerates hypoxia-inducible factor-1 α stabilization. *Cell. Physiol. Biochem.*, 2004, 14, 351–360.
 146. Isaacs J.S., Jung Y.J., Mimnaugh E.G. et al.: Hsp90 regulates a von Hippel Lindau-independent hypoxia-inducible factor-1 α -degradative pathway. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 29936–29944.
 147. Zhou J., Schmid T., Frank R. et al.: PI3K/Akt is required for heat shock proteins to protect hypoxia-inducible factor 1 α from pVHL independent degradation. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 13506–13513.
 148. An W.G., Kanekal M., Simon M.C. et al.: Stabilization of wild-type p53 by hypoxia-inducible factor 1 α . *Nature*, 1998, 392, 405–408.
 149. Ravi R., Mookerjee B., Bhujwala Z.M. et al.: Regulation of tumor angiogenesis by p53-induced degradation of hypoxia-inducible factor 1 α . *Genes Dev.*, 2000, 14, 34–44.
 150. Chen D., Li M., Luo J. et al.: Direct interactions between HIF-1 α and Mdm2 modulate p53 function. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 13595–13598.
 151. Nieminen A. L., Qanungo S., Schneider E.A. et al.: Mdm2 and HIF-1 α interaction in tumor cells during hypoxia. *J. Cell. Physiol.*, 2005, 204, 364–369.
 152. Bae M.K., Ahn M.Y., Jeong J.W. et al.: Jab1 interacts directly with HIF-1 α and regulates its stability. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 9–12.
 153. Bemis L., Chan D.A., Finkielstein C.V. et al.: Distinct aerobic and hypoxic mechanisms of HIF- α regulation by CSN5. *Genes Dev.*, 2004, 18, 739–744.
 154. Shao R., Zhang F.P., Tian F. et al.: Increase of SUMO-1 expression in response to hypoxia: Direct interaction with HIF-1 α in adult mouse brain and heart in vivo. *FEBS Lett.*, 2004, 569, 293–300.
 155. Baek J.H., Mahon P.C., Oh J. et al.: OS-9 interacts with hypoxia-inducible factor 1 α and prolyl hydroxylases to promote oxygen-dependent degradation of HIF-1 α . *Mol. Cell*, 2005, 17, 503–512.
 156. 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, 32631–32637.
 157. Chen E.Y., Mazure N.M., Cooper J.A. et al.: Hypoxia activates a platelet-derived growth factor receptor/phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway that results in glycogen synthase kinase-3 inactivation. *Cancer Res.*, 2001, 61, 2429–2433.
 158. Um J.H., Kang C.D., Bae J. H. et al.: Association of DNA-dependent protein kinase with hypoxia inducible factor-1 and its implication in resistance to anticancer drugs in hypoxic tumor cells. *Exp. Mol. Med.*, 2004, 36, 233–242.
 159. Chilov D., Hofer T., Bauer C. et al.: Hypoxia affects expression of circadian genes PER1 and CLOCK in mouse brain. *FASEB J.*, 2001, 15, 2613–2622.
 160. Cho J., Kim D., Lee S. et al.: Cobalt chloride-induced estrogen receptor α down-regulation involves hypoxia-inducible factor-1 α in MCF-7 human breast cancer cells. *Mol. Endocrinol.*, 2005, 19, 1191–1199.
 161. Wang G.L., Jiang B.H., Rue E. A. et al.: Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, 92, 5510–5514.
 162. Jiang B.H., Rue E., Wang G.L. et al.: Dimerization, DNA binding, and transactivation properties of hypoxia-inducible factor 1. *J. Biol. Chem.*, 1996, 271, 17771–17778.
 163. Chapman-Smith A., Lutwyche J.K., Whitelaw M.L.: Contribution of the Per/Arnt/Sim (PAS) domains to DNA binding by the basic helix-loop-helix PAS transcriptional regulators. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 5353–5362.
 164. Arany Z., Huang L.E., Eckner R. et al.: An essential role for p300/CBP in the cellular response to hypoxia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93, 12969–12973.
 165. Kallio P.J., Okamoto K., O'Brien S. et al.: Signal transduction in hypoxic cells: Inducible nuclear translocation and recruitment of the CBP/p300 coactivator by the hypoxia-inducible factor-1 α . *EMBO J.*, 1998, 17, 6573–6586.
 166. Ema M., Hirota K., Mimura J. et al.: Molecular mechanisms of transcription activation by HLF and HIF1- α in response to hypoxia: Their stabilization and redox signal-induced interaction with CBP/p300. *EMBO J.*, 1999, 18, 1905–1914.
 167. Carrero P., Okamoto K., Coumailleau P. et al.: Redox-regulated recruitment of the transcriptional coactivators CREB-binding protein and SRC-1 to hypoxia-inducible factor 1 α . *Mol. Cell Biol.*, 2000, 20, 402–415.
 168. Gu J., Milligan J., Huang L.E.: Molecular mechanism of hypoxia-inducible factor 1 α -p300 interaction. a leucine-rich interface regulated by a single cysteine. *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, 3550–3554.
 169. Ruas J.L., Poellinger L., Pereira T.: Role of CBP in regulating HIF-1-mediated activation of transcription. *J. Cell Sci.*, 2005, 118, 301–311.
 170. Kato H., Tamamizu S., Kato, Shibusaki F.: Histone deacetylase 7 associates with hypoxia-inducible factor 1 α and increases transcriptional activity. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 41966–41974.
 171. Lando D., Pongratz I., Poellinger L. et al.: A redox mechanism controls differential DNA binding activities of hypoxia-inducible factor (HIF) 1 α and the HIF-like factor. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 4618–4627.
 172. Zhang W., Tsuchiya T., Yasukochi Y.: Transitional change in interaction between HIF-1 and HNF-4 in response to hypoxia. *J. Hum. Genet.*, 1999, 44, 293–299.
 173. Tsuchiya T., Kominato Y., Ueda M.: Human hypoxic signal transduction through a signature motif in hepatocyte nuclear factor 4. *J. Biochem.*, 2002, 132, 37–44.
 174. Sánchez-Elsner T., Botella L.M., Velasco B. et al.: Synergistic cooperation between hypoxia and transforming growth factor- β pathways on human vascular endothelial growth factor gene expression. *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, 38527–38535.
 175. Sánchez-Elsner T., Ramírez J.R., Rodríguez-Sanz F. et al.: A cross-talk between hypoxia and TGF- β orchestrates erythropoietin gene regulation through SP1 and Smads. *J. Mol. Biol.*, 2004, 336, 9–24.

176. Gray M.J., Zhang J., Ellis L.M. et al.: HIF-1 α , STAT3, CBP/p300 and Ref-1/APE are components of a transcriptional complex that regulates Src-dependent hypoxia-induced expression of VEGF in pancreatic and prostate carcinomas. *Oncogene*, 2005, 24, 3110–3120.
177. Jiang Y, Xue Z. H., Shen W.Z. et al.: Desferrioxamine induces leukemic cell differentiation potentially by hypoxia-inducible factor-1 α that augments transcriptional activity of CCAAT/enhancer-binding protein- α . *Leukemia*, 2005, 19, 1239–1247.
178. Elvert G., Kappel A., Heidenreich R. et al.: Cooperative interaction of hypoxia-inducible factor-2 α (HIF-2 α) and Ets-1 in the transcriptional activation of vascular endothelial growth factor receptor-2 (Flk-1). *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 7520–7530.
179. Koshiji M., Kageyama Y., Pete E.A. et al.: HIF-1 α induces cell cycle arrest by functionally counteracting Myc. *EMBO J.*, 2004, 23, 1949–1956.
180. Fatyol K., Szalay A.A.: The p14ARF tumor suppressor protein facilitates nucleolar sequestration of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) and inhibits HIF-1-mediated transcription. *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, 28421–28429.
181. Yoo Y.G., Cho S., Park S. et al.: The carboxy-terminus of the hepatitis B virus X protein is necessary and sufficient for the activation of hypoxia-inducible factor-1 α . *FEBS Lett.*, 2004, 577, 121–126.
182. Wang F., Zhang R., Beischlag T.V. et al.: Roles of Brahma and Brahma/SWI2-related gene 1 in hypoxic induction of the erythropoietin gene. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 46733–46741.
183. Beischlag T.V., Taylor R.T., Rose D.W. et al.: Recruitment of thyroid hormone receptor/retinoblastoma-interacting protein 230 by the aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator is required for the transcriptional response to both dioxin and hypoxia. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 54620–54628.
184. Budde A., Schneiderhan-Marra N., Petersen G. et al.: Retinoblastoma susceptibility gene product pRB activates hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). *Oncogene*, 2005, 24, 1802–1808.
185. Bracken C.P., Whitelaw M.L., Peet D.J.: Activity of hypoxia-inducible factor 2 α is regulated by association with the NF- κ B essential modulator. *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, 14240–14251.
186. Zelzer E., Levy Y., Kahana C. et al.: Insulin induces transcription of target genes through the hypoxia-inducible factor HIF-1 α /ARNT. *EMBO J.*, 1998, 17, 5085–5094.
187. Feldser D., Agani F., Iyer N.V. et al.: Reciprocal positive regulation of hypoxia-inducible factor 1 α and insulinlike growth factor 2. *Cancer Res.*, 1999, 59, 3915–3918.
188. 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, 363–369.
189. Stiehl D.P., Jelkmann W., Wenger R.H. et al.: Normoxic induction of the hypoxia-inducible factor-1 α by insulin and interleukin-1 β involves the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *FEBS Lett.*, 2002, 512, 157–162.
190. Treins C., Giorgetti-Peraldi S., Murdaca J. et al.: Insulin stimulates hypoxia-inducible factor 1 through a phosphatidylinositol 3-kinase/target of rapamycin-dependent signaling pathway. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 27975–27981.
191. Fukuda R., Hirota K., Fan F. et al.: Insulin-like growth factor 1 induces hypoxia-inducible factor 1-mediated vascular endothelial growth factor expression, which is dependent on MAP kinase and phosphatidylinositol 3-kinase signaling in colon cancer cells. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 38205–38211.
192. Richard D.E., Berra E., Pouyssegur J.: Nonhypoxic pathway mediates the induction of hypoxia-inducible factor 1 α in vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 26765–26771.
193. Shi Y.H., Wang Y.X., Bingle L. et al.: In vitro study of HIF-1 activation and VEGF release by bFGF in the T47D breast cancer cell line under normoxic conditions: Involvement of PI-3K/Akt and MEK1/ERK pathways. *J. Pathol.*, 2005, 205, 530–536.
194. 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, 1541–1545.
195. Tacchini L., Dansi P., Matteucci E. et al.: Hepatocyte growth factor signalling stimulates hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) activity in HepG2 hepatoma cells. *Carcinogenesis*, 2001, 22, 1363–1371.
196. Shih S.C., Claffey K.P.: Role of AP-1 and HIF-1 transcription factors in TGF- β activation of VEGF expression. *Growth Factors*, 2001, 19, 19–34.
197. Hellwig-Bürgel T., Rutkowski K., Metzén E. et al.: Interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α stimulate DNA binding of hypoxia-inducible factor-1. *Blood*, 1999, 94, 1561–1567.
198. Thornton R.D., Lane P., Borghaei R.C. et al.: Interleukin 1 induces hypoxia-inducible factor 1 in human gingival and synovial fibroblasts. *Biochem. J.*, 2000, 350, 307–312.
199. Haddad J.J., Land S.C.: A non-hypoxic, ROS-sensitive pathway mediates TNF- α -dependent regulation of HIF-1 α . *FEBS Lett.*, 2001, 505, 269–274.
200. Pagé E.L., Robitaille G.A., Pouyssegur J. et al.: Induction of hypoxia-inducible factor-1 α by transcriptional and translational mechanisms. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 48403–48409.
201. Spinella F., Rosanò L., Di Castro V. et al.: Endothelin-1 induces vascular endothelial growth factor by increasing hypoxia-inducible factor-1 α in ovarian carcinoma cells. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 27850–27855.
202. Görlach A., Diebold I., Schini-Kerth V.B. et al.: Thrombin activates the hypoxia-inducible factor-1 signaling pathway in vascular smooth muscle cells. Role of the p22phox-containing NADPH oxidase. *Circ. Res.*, 2001, 89, 47–54.
203. 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, 3995–4004.
204. Yoo Y.G., Yeo M.G., Kim D.K. et al.: Novel function of orphan nuclear receptor Nur77 in stabilizing hypoxia-inducible factor-1 α . *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 53365–53373.

205. Mabweesh N.J., Willard M.T., Frederickson C.E. et al.: Androgens stimulate hypoxia-inducible factor 1 activation via autocrine loop of tyrosine kinase receptor/phosphatidylinositol 3'-kinase/protein kinase B in prostate cancer cells. *Clin. Cancer Res.*, 2003, 9, 2416–2425.
206. Ma Y., Freitag P., Zhou J. et al.: Thyroid hormone induces erythropoietin gene expression through augmented accumulation of hypoxia-inducible factor-1. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2004, 287, R600–R607.
207. Hirota K., Fukuda R., Takabuchi S. et al.: Induction of hypoxia-inducible factor 1 activity by muscarinic acetylcholine receptor signaling. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 41521–41528.
208. Kakinuma Y., Ando M., Kuwabara M. et al.: Acetylcholine from vagal stimulation protects cardiomyocytes against ischemia and hypoxia involving additive nonhypoxic induction of HIF-1 α . *FEBS Lett.*, 2005, 579, 2111–2118.
209. (147) Alam H., Maizels E.T., Park Y. et al.: Follicle-stimulating hormone activation of hypoxia-inducible factor-1 by the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT/Ras homolog enriched in brain (Rheb)/mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway is necessary for induction of select protein markers of follicular differentiation. *J. Biol. Chem.*, 2004 279, 19431–19440.
210. Sandau K.B., Fandrey J., Brune B.: Accumulation of HIF-1 α under the influence of nitric oxide. *Blood*, 2001, 97, 1009–1015.
211. Genius J., Fandrey J.: Nitric oxide affects the production of reactive oxygen species in hepatoma cells: Implications for the process of oxygen sensing. *Free Rad. Biol. Med.*, 2000, 29, 515–521.
212. Sandau K.B., Faus H.G., Brüne B.: Induction of hypoxia-inducible factor 1 by nitric oxide is mediated via the PI 3K pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000, 278, 263–267.
213. Gerald D., Berra E., Frapart Y.M. et al.: JunD reduces tumor angiogenesis by protecting cells from oxidative stress. *Cell*, 118, 781–794.
214. Blouin C.C., Page E.L., Soucy G.M. et al.: Hypoxic gene activation by lipopolysaccharide in macrophages: Implication of hypoxia-inducible factor 1 α . *Blood*, 2004, 103, 1124–1130.
215. Wakisaka N., Kondo S., Yoshizaki T. et al.: Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 induces synthesis of hypoxia-inducible factor 1 α . *Mol. Cell. Biol.*, 2004, 24, 5223–5234.
216. Yoo Y.G., Oh S.H., Park E.S. et al.: Hepatitis B virus X protein enhances transcriptional activity of hypoxia-inducible factor-1 α through activation of mitogen-activated protein kinase pathway. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 39076–39084.
217. 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, 4873–4880.
218. Wang G.L., Semenza G.L.: Desferrioxamine induces erythropoietin gene expression and hypoxia-inducible factor 1 DNA-binding activity: Implications for models of hypoxia signal transduction. *Blood*, 1993, 82, 3610–3615.
219. Salnikow K., Su W., Blagosklonny M.V. et al.: Carcinogenic metals induce hypoxia-inducible factor-stimulated transcription by reactive oxygen species-independent mechanism. *Cancer Res.*, 2000, 60, 3375–3378.
220. Salnikow K., Donald S.P., Bruick R.K. et al.: Depletion of intracellular ascorbate by the carcinogenic metals nickel and cobalt results in the induction of hypoxic stress. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 40337–40344.
221. Mottet D., Michel G., Renard P. et al.: Role of ERK and calcium in the hypoxia-induced activation of HIF-1. *J. Cell Physiol.*, 2003, 194, 30–44.
222. Chun Y.S., Choi E., Kim G.T. et al.: Zinc induces the accumulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α , but inhibits the nuclear translocation of HIF-1 β , causing HIF-1 inactivation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000, 268, 652–656.
223. Duyndam M.C., Hulscher T.M., Fontijn D. et al.: Induction of vascular endothelial growth factor expression and hypoxia-inducible factor 1 α protein by the oxidative stressor arsenite. *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, 48066–48076.
224. Gao N., Ding M., Zheng J.Z. et al.: Vanadate-induced expression of hypoxia-inducible factor 1 α and vascular endothelial growth factor through phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway and reactive oxygen species. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 31963–31971.
225. Gao N., Jiang B.H., Leonard S.S. et al.: p38 Signaling-mediated hypoxia-inducible factor 1 α and vascular endothelial growth factor induction by Cr(VI) in DU145 human prostate carcinoma cells. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 45041–45048.
226. Mekhail K., Gunaratnam L., Bonicalzi M.E. et al.: HIF activation by pH-dependent nucleolar sequestration of VHL. *Nat. Cell Biol.*, 2004, 6, 642–647.

Adres do korespondencji:
Michał W. Łuczak
Katedra i Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Świącickiego 6
60-781 Poznań
tel./fax: 61 854 65 13
e-mail: mluc@ump.edu.pl