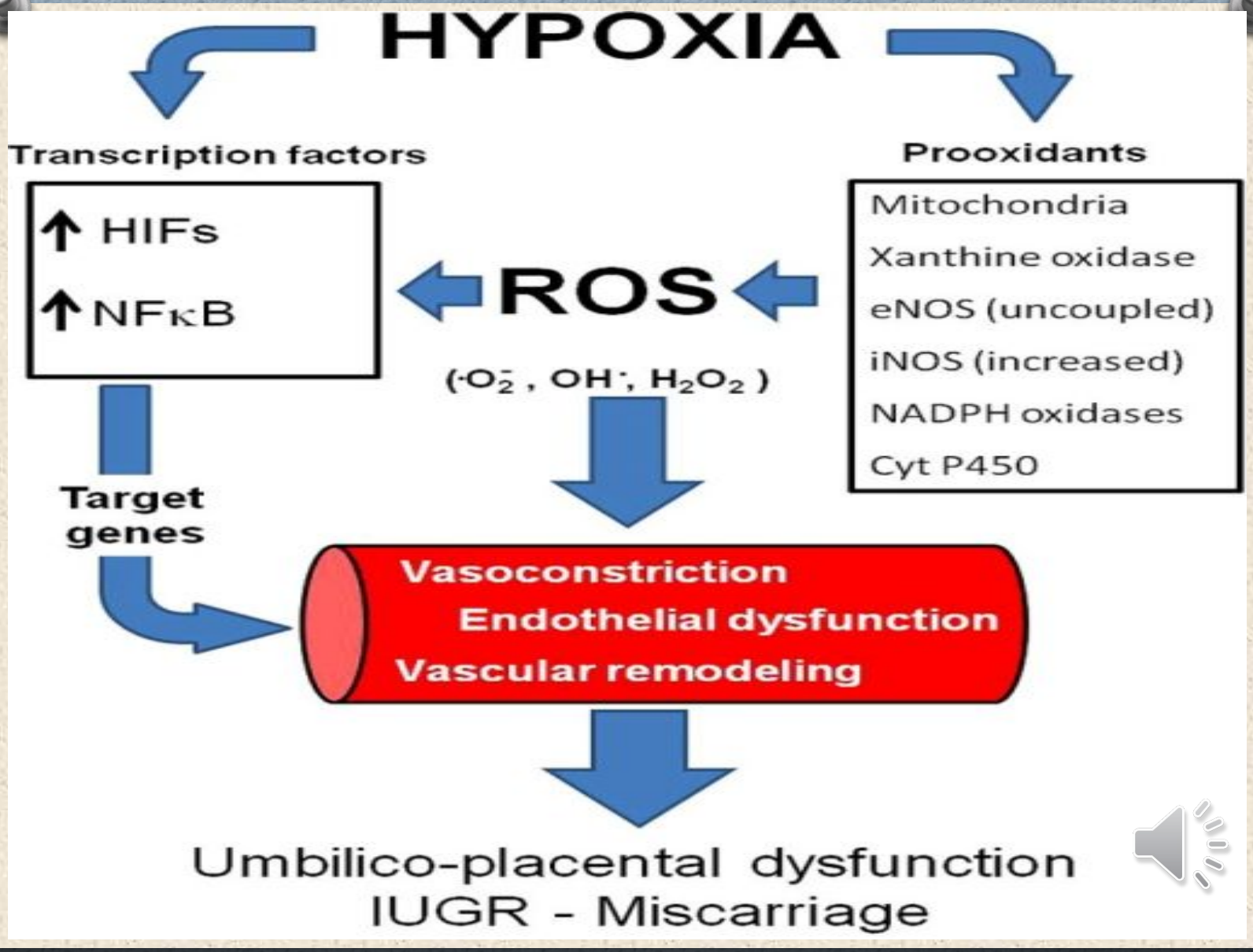
С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті

ГИПОКСИЯ - ИНДУЦИРУЕМЫЙ ФАКТОР

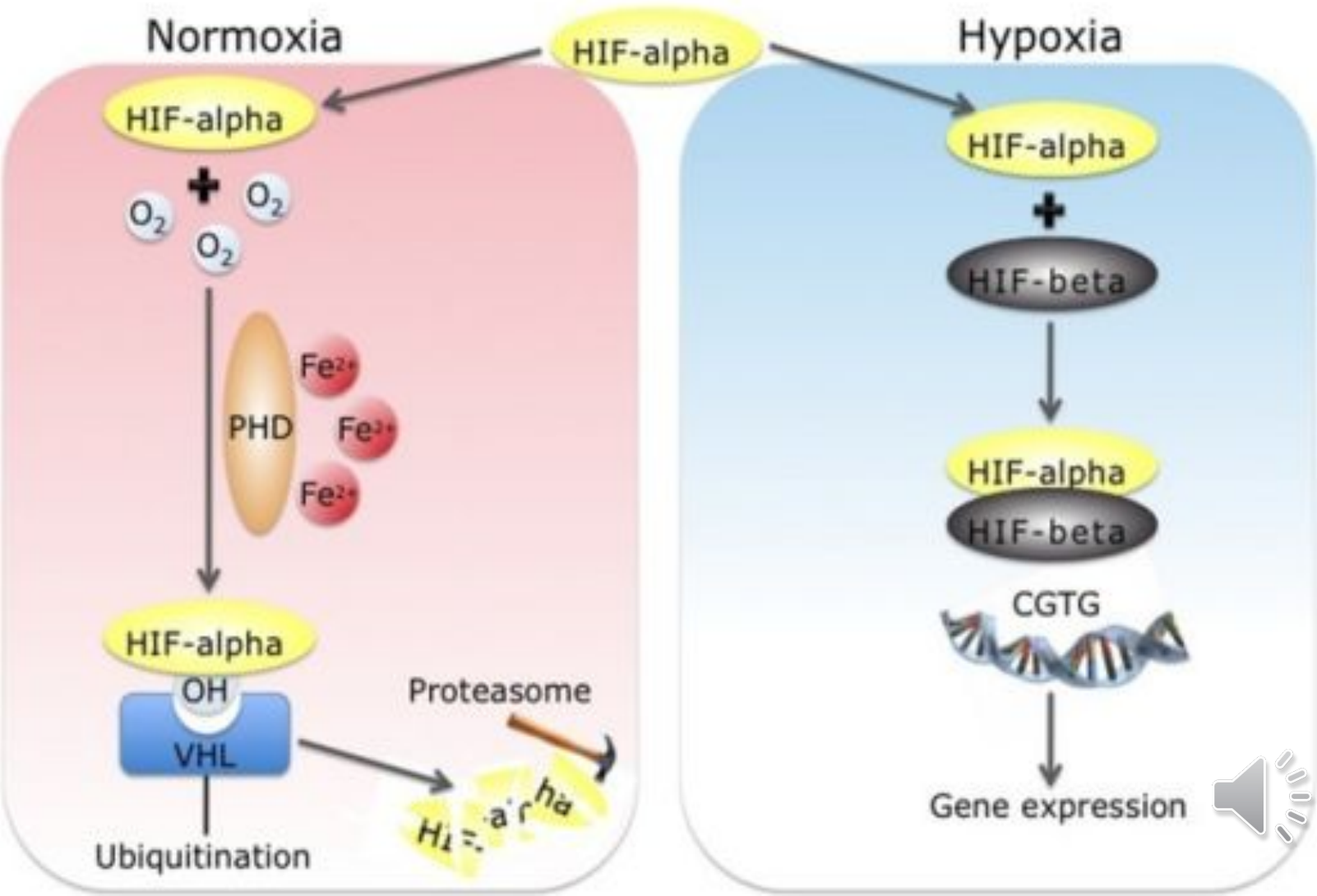
Гипоксия

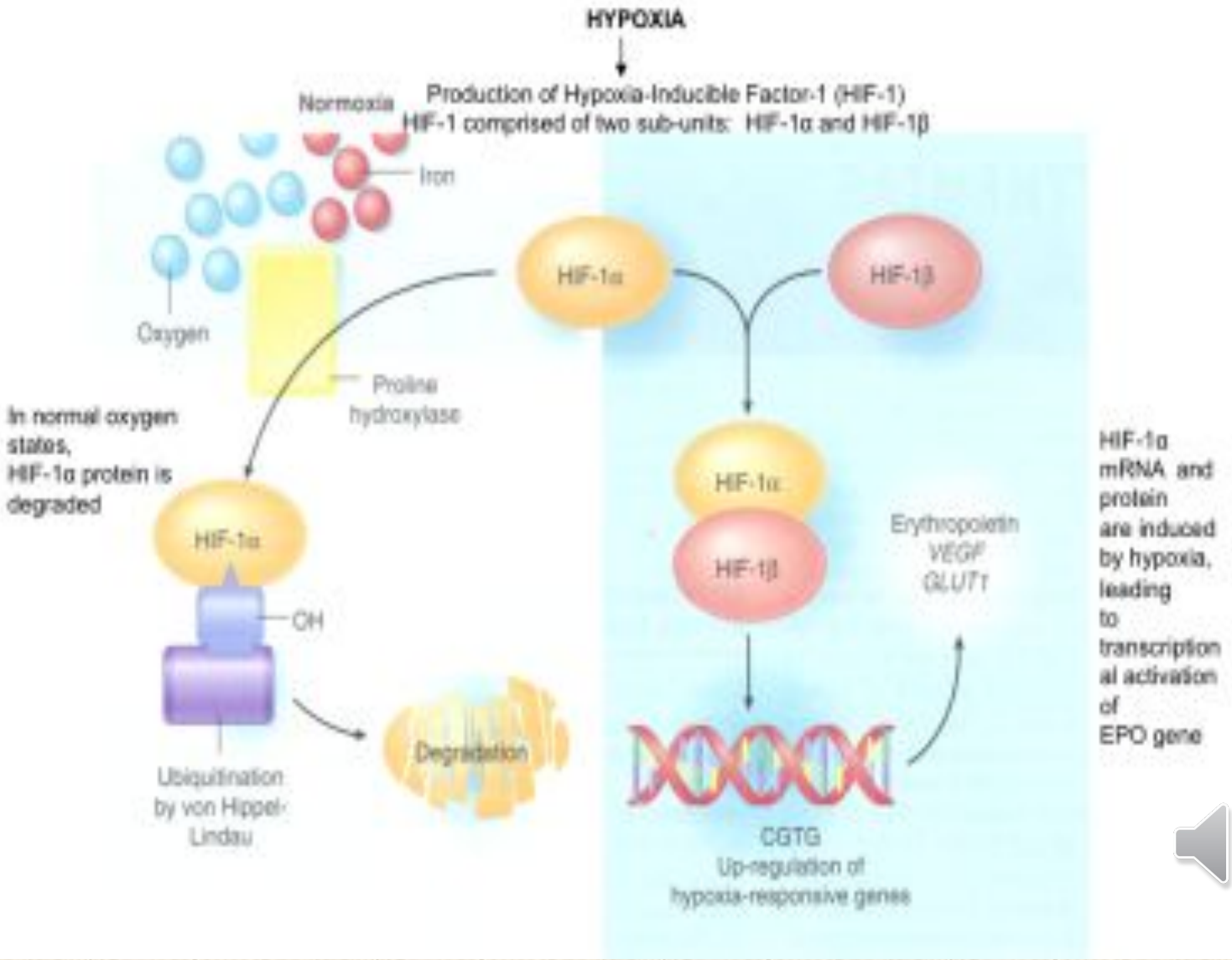
- Термин «ГИПОКСИЯ» (hypoxia – греч.) означает недостаточное количество кислорода в организме.
- **«Гипоксическая гипоксия»**-связана с недостаточным содержанием кислорода во вдыхаемом воздухе.
- **«Гипоксия нагрузки»**-связана с повышенной потребностью организма в кислороде во время какой-либо деятельности.

- HIF-1 – транскрипторный активатор, который экспрессируется в ответ на гипоксию в огромном множестве различных клеток и который опосредует большое число клеточных и системных реакций. В общем перечне патологических процессов, в которых участвует HIF-1, - легочная гипертензия, ишемия миокарда, онкологические заболевания.
- Изучение роли HIF-1 при генерализованной и цереброваскулярной ишемии мозга, при ишемических перинатальных явлениях приобретает все больше фактов.Биохимический анализ показывает, что HIF-1 представляет собой димер, построенный из HIF-1alpha и HIF-1beta субъединиц. Этот транскрипционный фактор участвует в активации эритропоэтина (цитокина, регулирующего гематопоэз), некоторых транспортеров глюкозы и VEGF. Функция HIF-1 состоит в стимуляции транскрипции индуцируемых гипоксией генов транспортера глюкозы-1 и ряда гликолитических ферментов. Установлено, что HIF-1alpha совместно с апоптическим фактором p53 участвуют в механизме патологических реакций, ведущих к смерти ишемизированных нейронов (Halterman et al, 1999).


HYPOXIA
Transcription factors
↑ HIFs
↑ NFκB
Prooxidants
Mitochondria
Xanthine oxidase
eNOS (uncoupled)
iNOS (increased)
NADPH oxidases
Cyt P450
ROS
(·O2⁻ , OH·, H2O2)
Target genes
Vasoconstriction
Endothelial dysfunction
Vascular remodeling
Umbilico-placental dysfunction
IUGR - Miscarriage

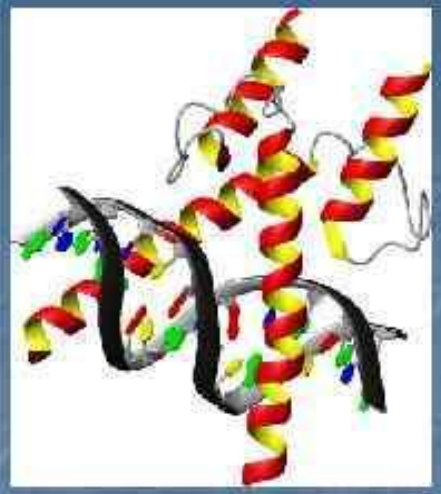
The Alternative Fates of HIF




HYPOXIA
Production of Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1)
HIF-1 comprised of two sub-units: HIF-1α and HIF-1β
Normoxia
Iron
Oxygen
Proline hydroxylase
HIF-1α
HIF-1β
In normal oxygen states, HIF-1α protein is degraded
HIF-1α
OH
Ubiquitination by von Hippel-Lindau
Degradation
HIF-1α
HIF-1β
Erythropoietin
VEGF
GLUT1
CGTG
Up-regulation of hypoxia-responsive genes
HIF-1α mRNA and protein are induced by hypoxia, leading to transcriptional activation of EPO gene

HIF –1; HIF-2; HIF-3

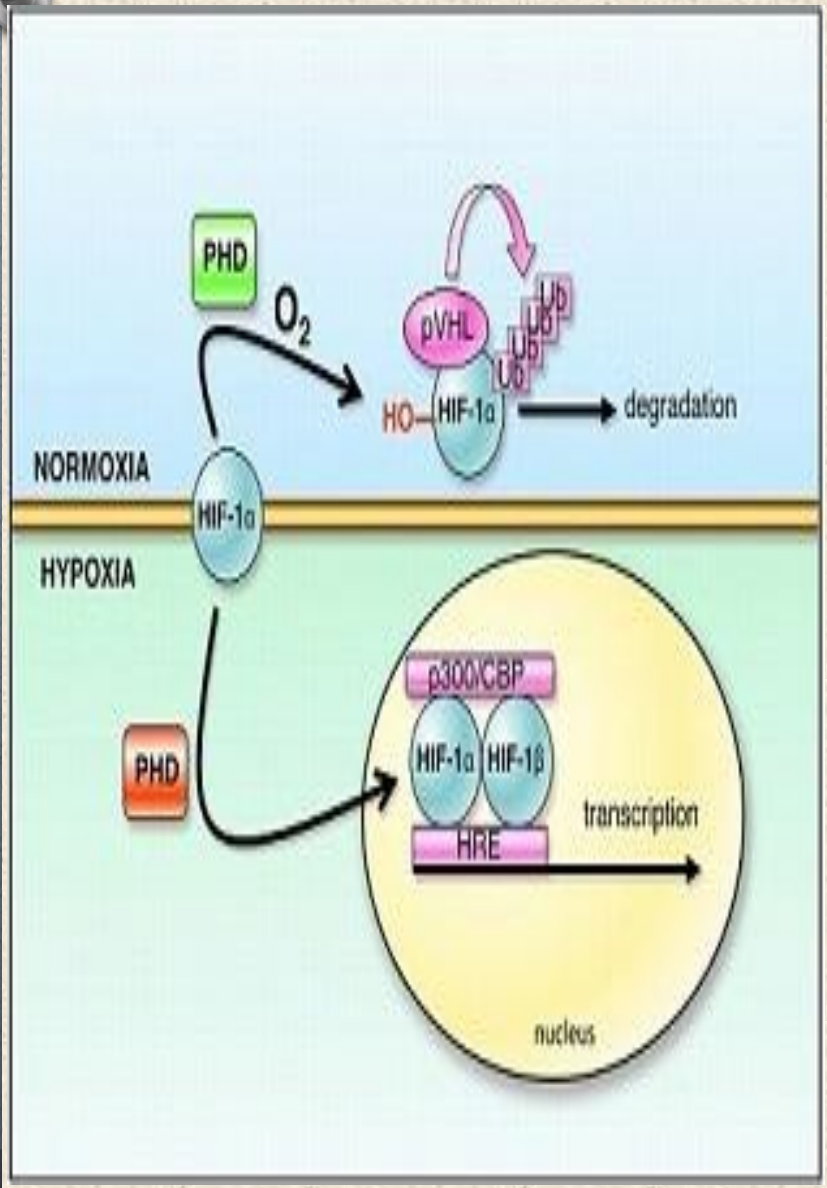
Открыт Грегором Семензой с сотрудниками в 1992г, как регулятор экспрессии эритропоэтина

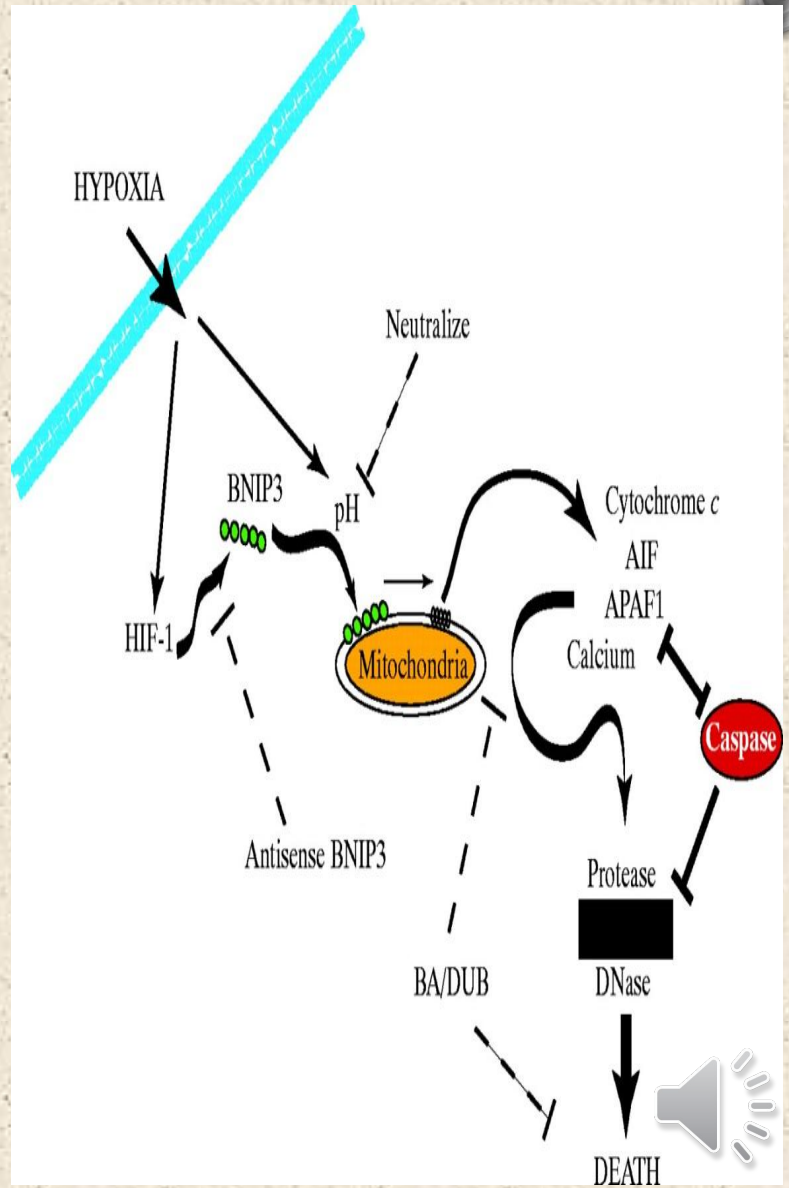


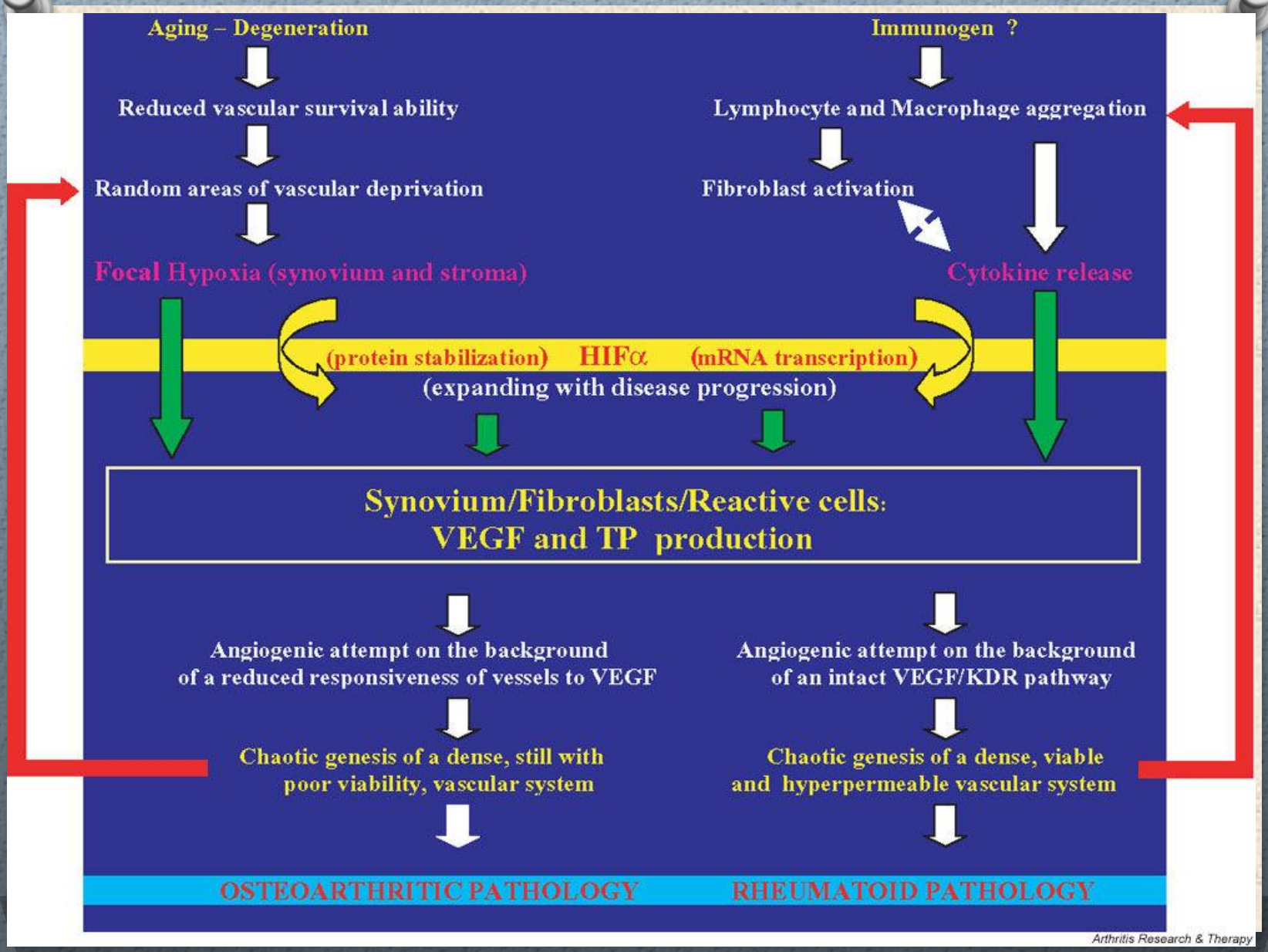
- Гипоксией индуцируемый фактор

Синтезируется в разных тканях -особенно важно наличие этого фактора в нервной ткани и кардиомиоцитах, почках

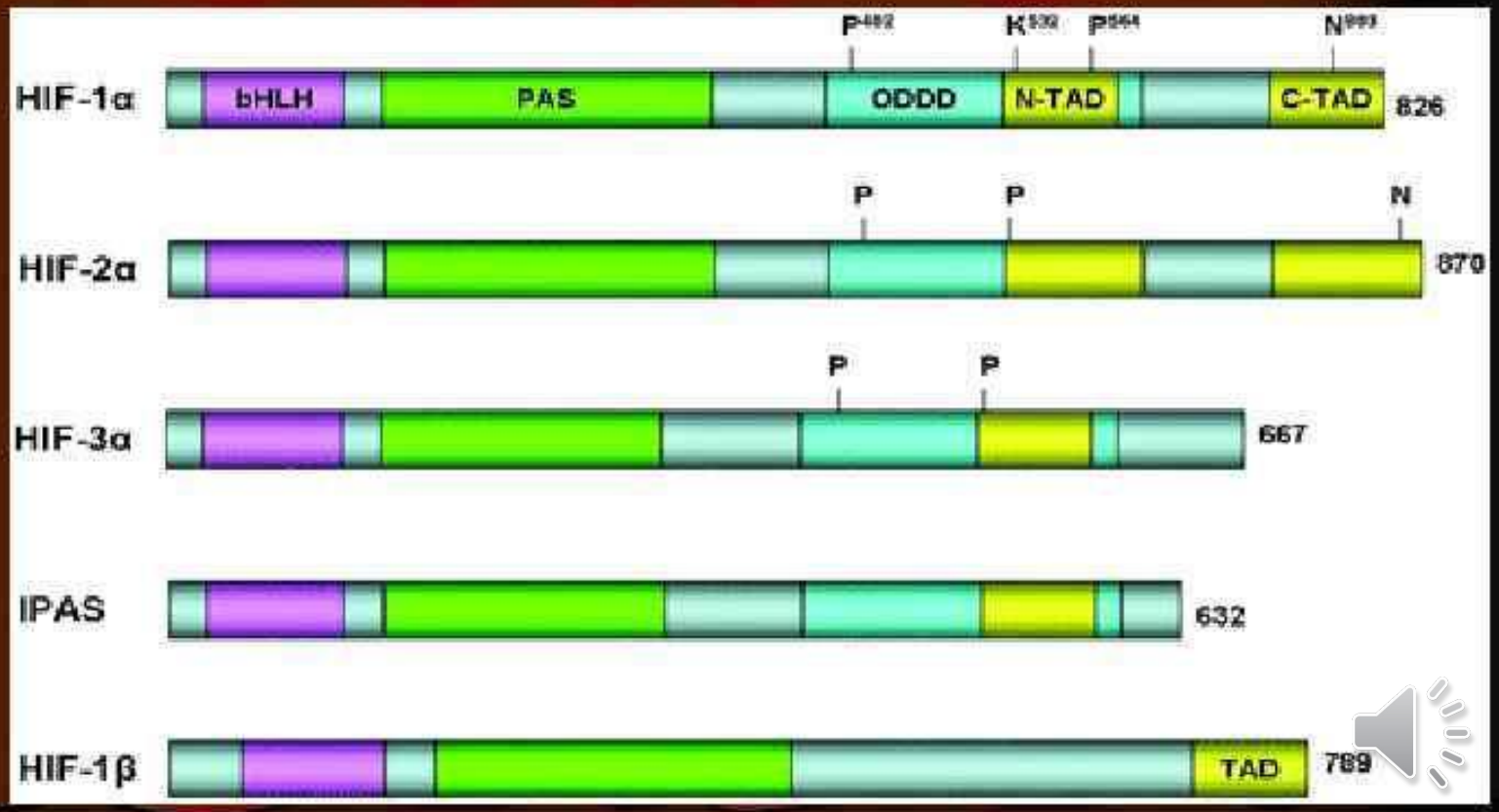
Ген HIF-1 α- локализуется на 14 хромосоме, состоит из 15 экзонов

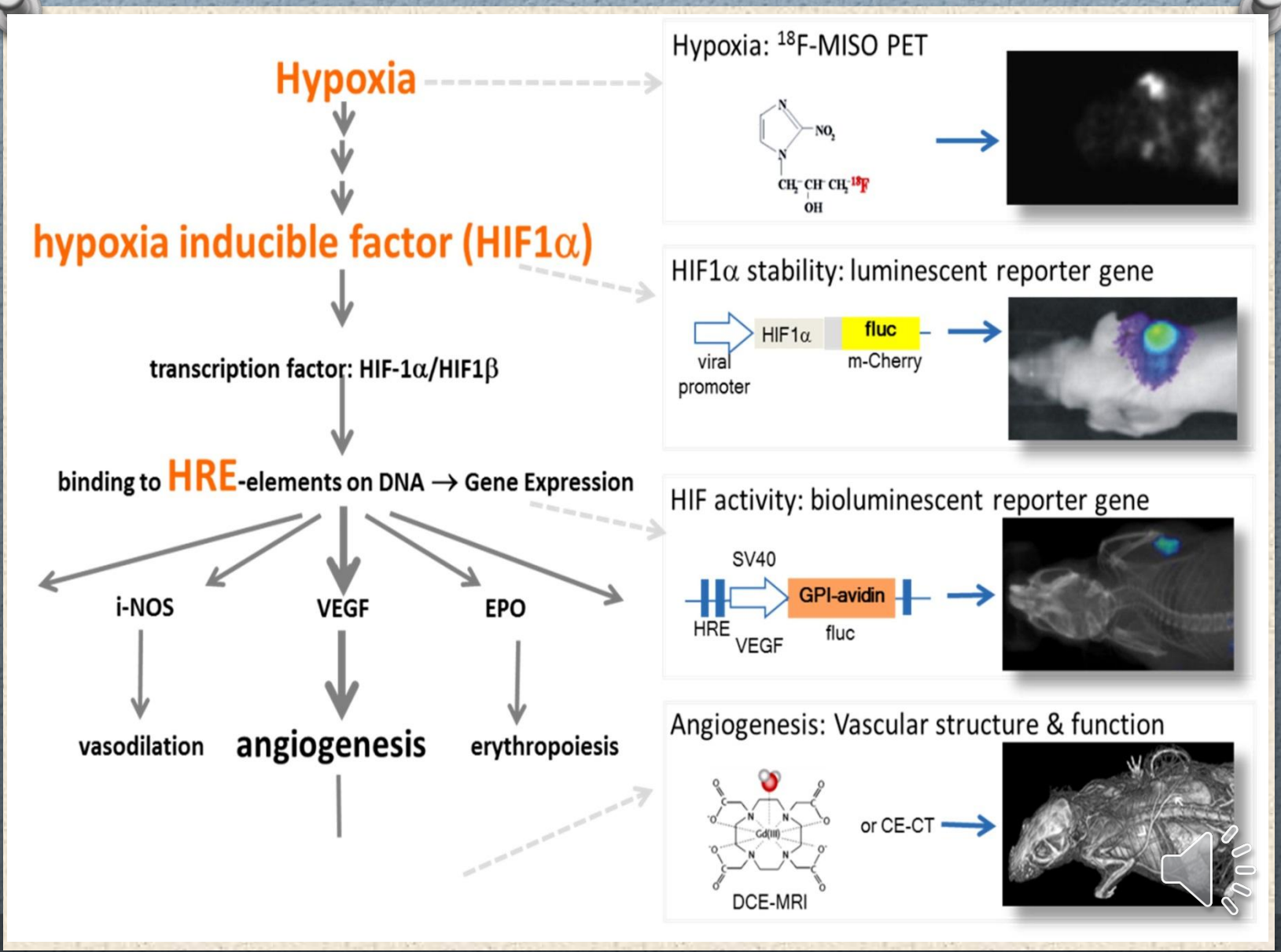

PHD
O_2
pVHL
Ub
HO—HIF-1α
degradation
NORMOXIA
HIF-1α
HYPOXIA
PHD
p300/CBP
HIF-1α
HIF-1β
HRE
transcription
nucleus

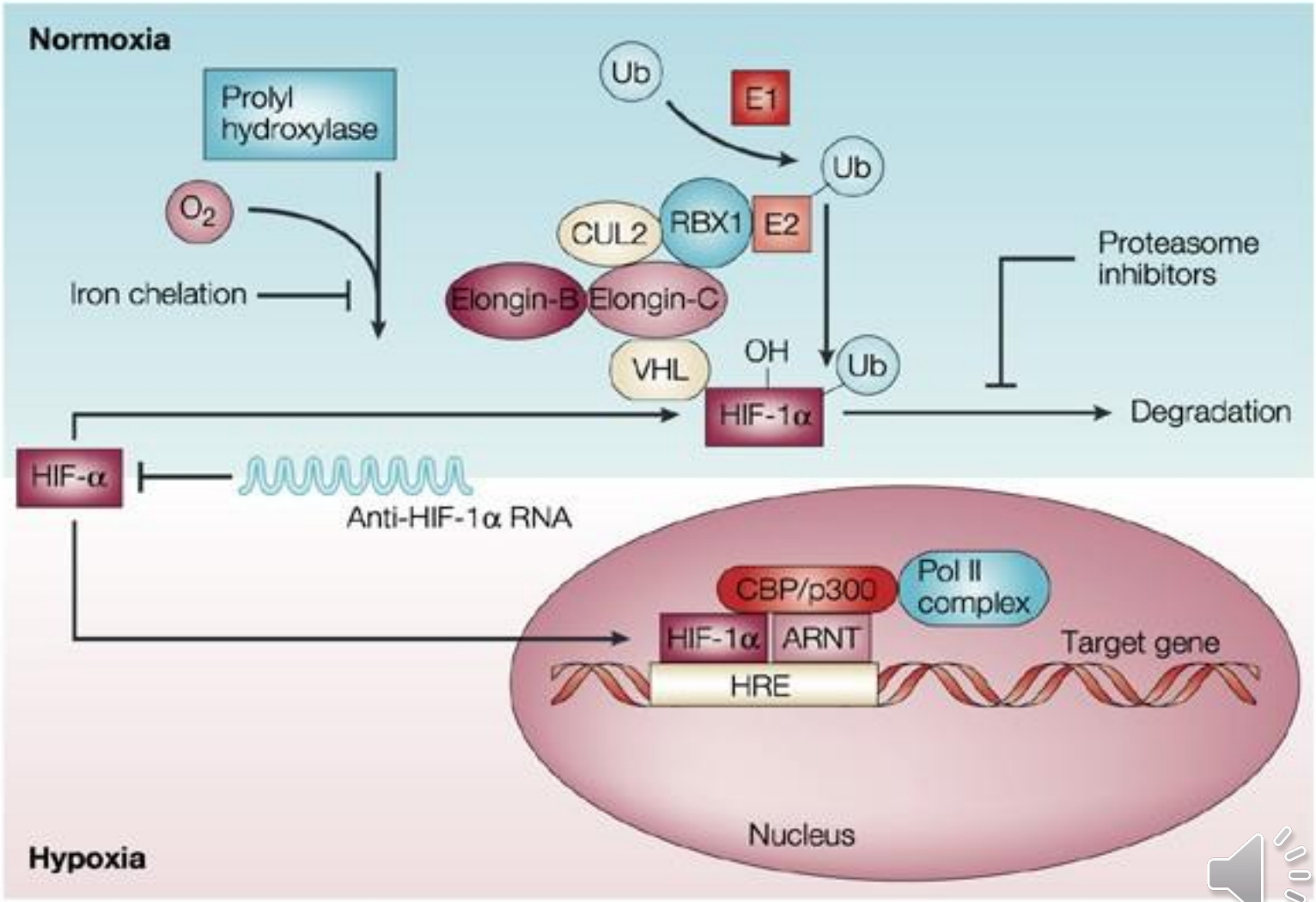

HYPOXIA
Neutralize
BNIP3
pH
Cytochrome c
AIF
APAF1
HIF-1
Mitochondria
Calcium
Caspase
Antisense BNIP3
Protease
BA/DUB
DNase
DEATH


Aging – Degeneration
Reduced vascular survival ability
Random areas of vascular deprivation
Focal Hypoxia (synovium and stroma)
Immunogen ?
Lymphocyte and Macrophage aggregation
Fibroblast activation
Cytokine release
(protein stabilization) HIFα (mRNA transcription)
(expanding with disease progression)
Synovium/Fibroblasts/Reactive cells:
VEGF and TP production
Angiogenic attempt on the background
of a reduced responsiveness of vessels to VEGF
Chaotic genesis of a dense, still with
poor viability, vascular system
Angiogenic attempt on the background
of an intact VEGF/KDR pathway
Chaotic genesis of a dense, viable
and hyperpermeable vascular system
OSTEOARTHRITIC PATHOLOGY
RHEUMATOID PATHOLOGY
Arthritis Research & Therapy

Доменная структура факторов, индуцированных гипоксией (HIF-1) человека




Hypoxia
hypoxia inducible factor (HIF1α)
transcription factor: HIF-1α/HIF1β
binding to HRE-elements on DNA → Gene Expression
i-NOS
VEGF
EPO
vasodilation
angiogenesis
erythropoiesis
Hypoxia: 18F-MISO PET
HIF1α stability: luminescent reporter gene
HIF1α
fluc
viral promoter
m-Cherry
HIF activity: bioluminescent reporter gene
SV40
GPI-avidin
HRE
VEGF
fluc
Angiogenesis: Vascular structure & function
or CE-CT
DCE-MRI



Nature Reviews | Cancer

Выводы

РОЛЬ HIF В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕОДНОЗНАЧНА. В ЧАСТНОСТИ,ПРИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ИМЕЕТ МЕСТО ПОВЫЩЕНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕСИИ HIF, ЧТО СПОСОБСТВУЕТ ПРОЕГРЕССИРОВАНИЮ ДАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИИ. ПРИ ИЩЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И НЕЙРОДЕГЕНАРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ HIF ОКАЗЫВАЕТ ВЫРАЖЕННОЕ ПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ, СНИЖАЕТ ВЫРАЖЕННОСТЬ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ ДАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ;

НАПРАВЛЕННЫЙ ПОИСК СПОСОБОВ И ПОДХОДОВ К ИЗМЕНЕНИЮ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ HIF МОЖЕТ ИМЕЕТ ВАЖНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ РАЗРАБОТКЕ НОВЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ТАКИХ РАПРОСТРОНЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИИ КАК ИЩЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА, АТЕРОСКЛЕРОЗ, ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.

СПАСИБО, ЗА ВНИМАНИЕ!!!