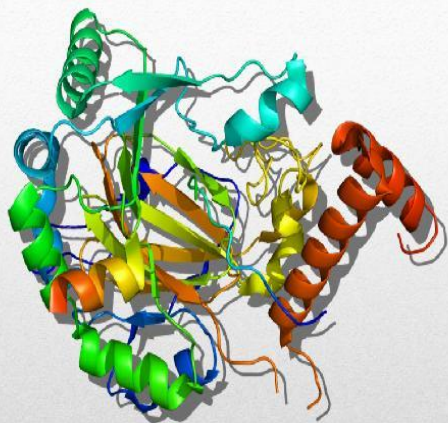


С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық
Медицина Университеті



HIF-1 α /HIF-2 α Факторы
Индукцируемые Гипоксией

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 гематопоез), 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 апоптотическим фактором p53 участвуют в механизме патологических реакций, ведущих к смерти ишемизированных нейронов (Halterman et al, 1999).

HYPOXIA

Transcription factors

↑ HIFs
↑ NF κ B

Target genes

Prooxidants

Mitochondria
Xanthine oxidase
eNOS (uncoupled)
iNOS (increased)
NADPH oxidases
Cyt P450

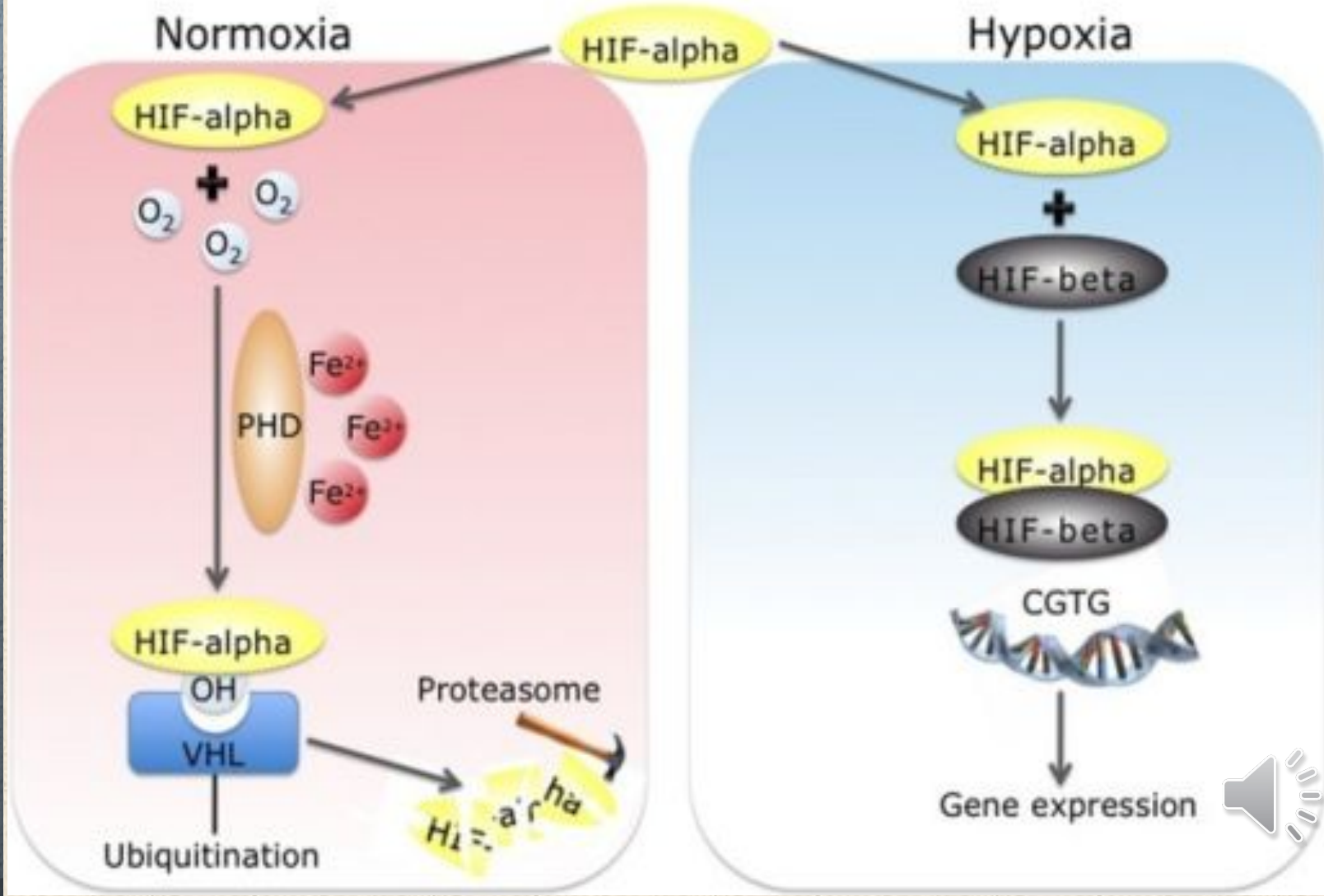
ROS
($\cdot\text{O}_2^-$, $\text{OH}\cdot$, H_2O_2)

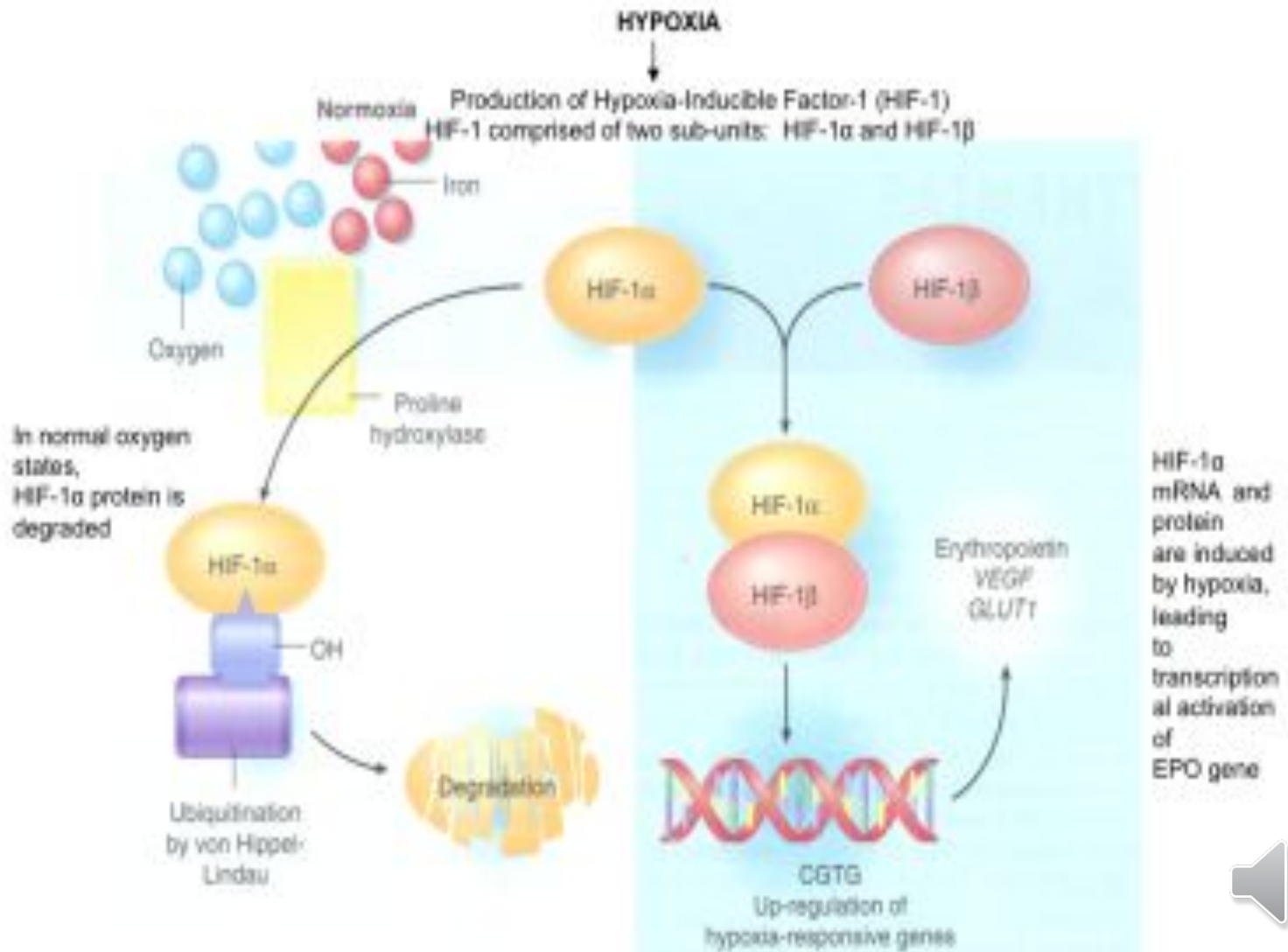
Vasoconstriction
Endothelial dysfunction
Vascular remodeling

Umbilico-placental dysfunction
IUGR - Miscarriage



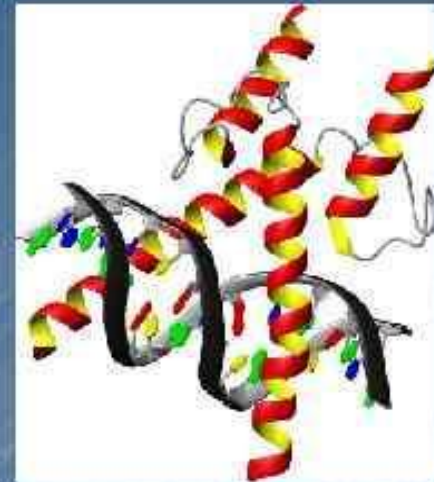
The Alternative Fates of HIF





HIF -1; HIF-2; HIF-3

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

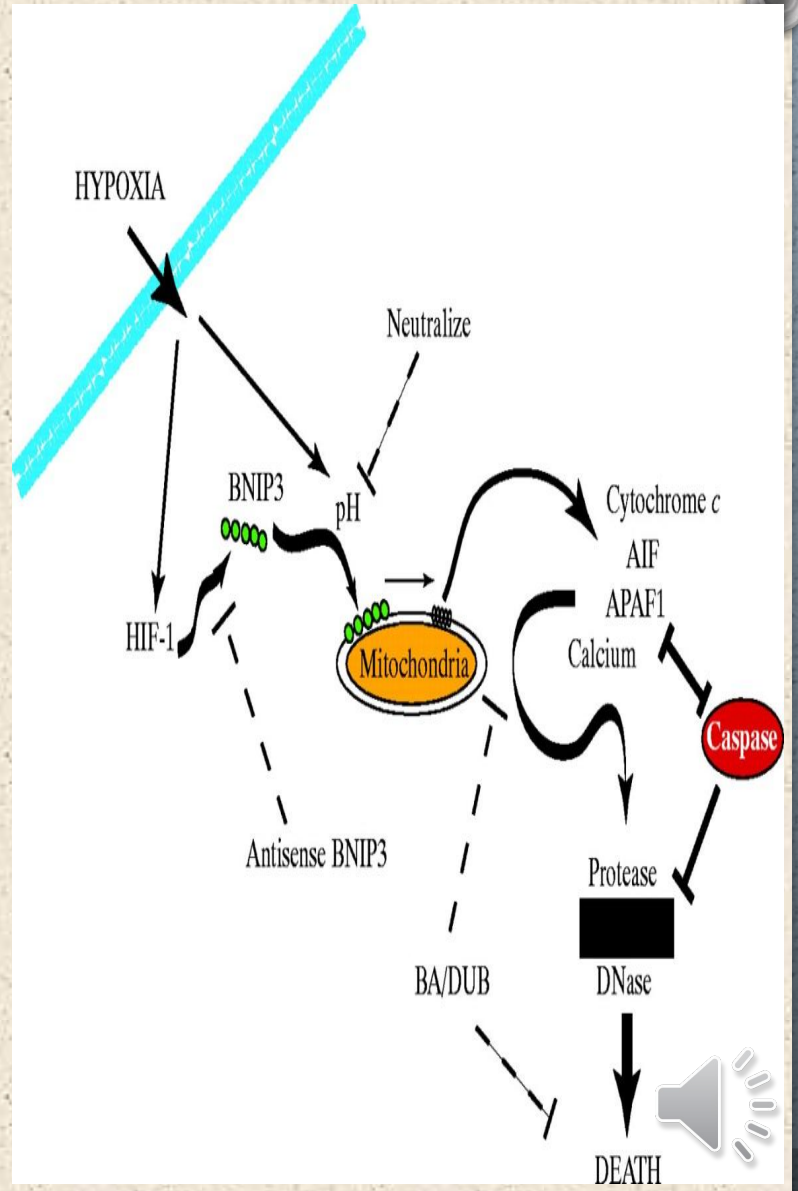
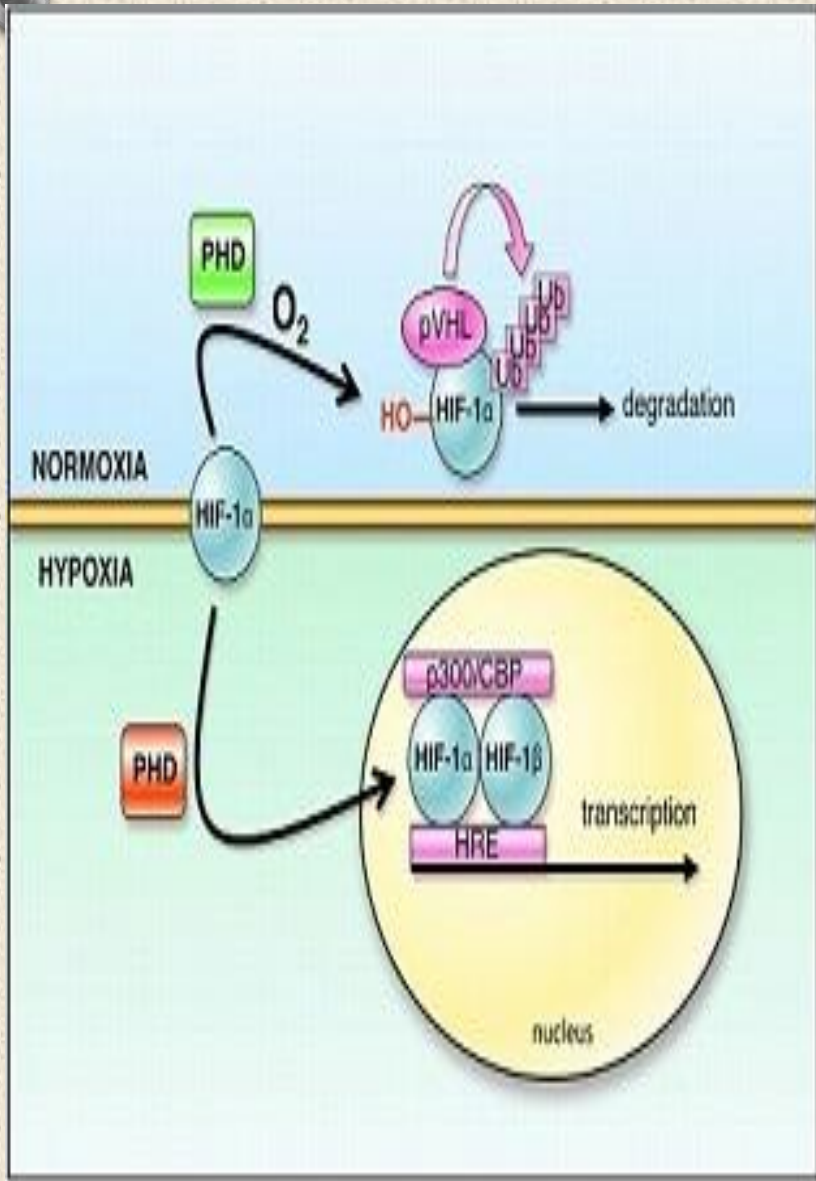


- Гипоксией индуцируемый фактор

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





Aging – Degeneration

↓
Reduced vascular survival ability

↓
Random areas of vascular deprivation

↓
Focal Hypoxia (synovium and stroma)



HIF α
(protein stabilization) (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



OSTEOARTHRITIC PATHOLOGY

↓
Angiogenic attempt on the background
of an intact VEGF/KDR pathway

↓
Chaotic genesis of a dense, viable
and hyperpermeable vascular system



RHEUMATOID PATHOLOGY

Immunogen ?

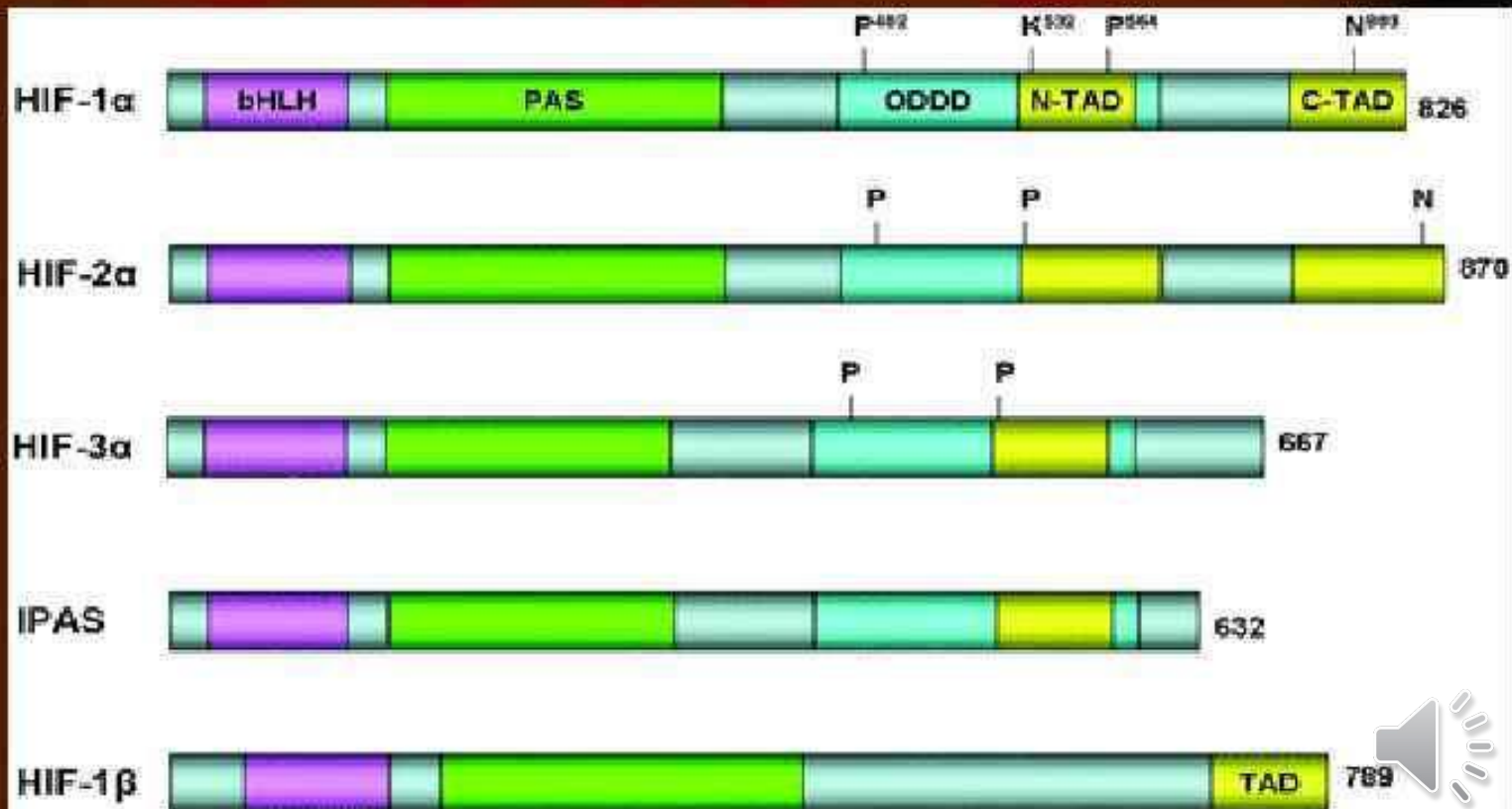
↓
Lymphocyte and Macrophage aggregation

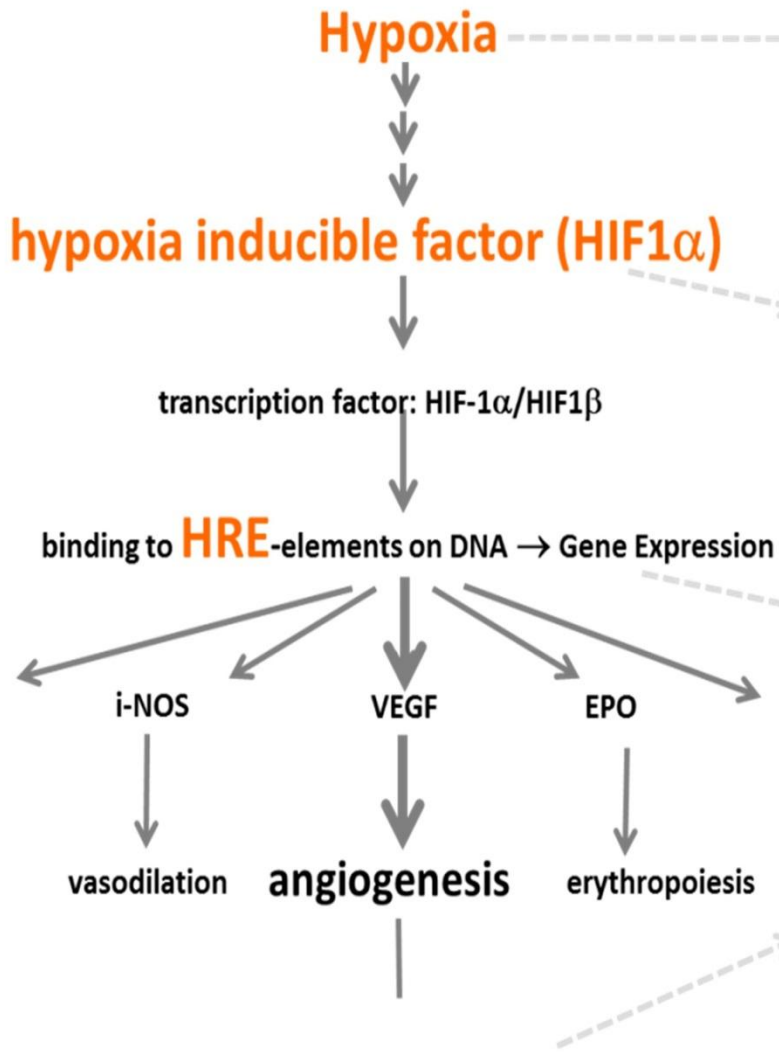
↓
Fibroblast activation

↓
Cytokine release

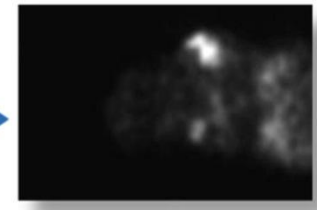
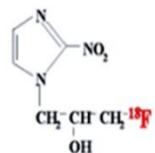


Доменная структура факторов, индуцированных гипоксией (HIF-1) человека

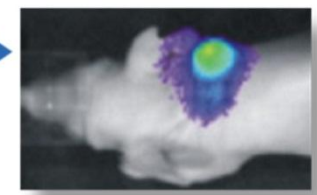




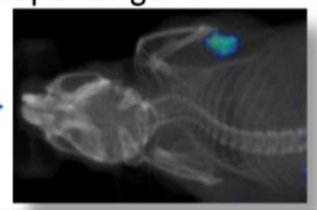
Hypoxia: ^{18}F -MISO PET



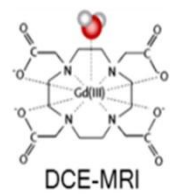
HIF1 α stability: luminescent reporter gene



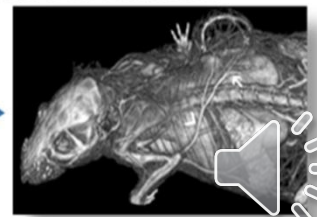
HIF activity: bioluminescent reporter gene



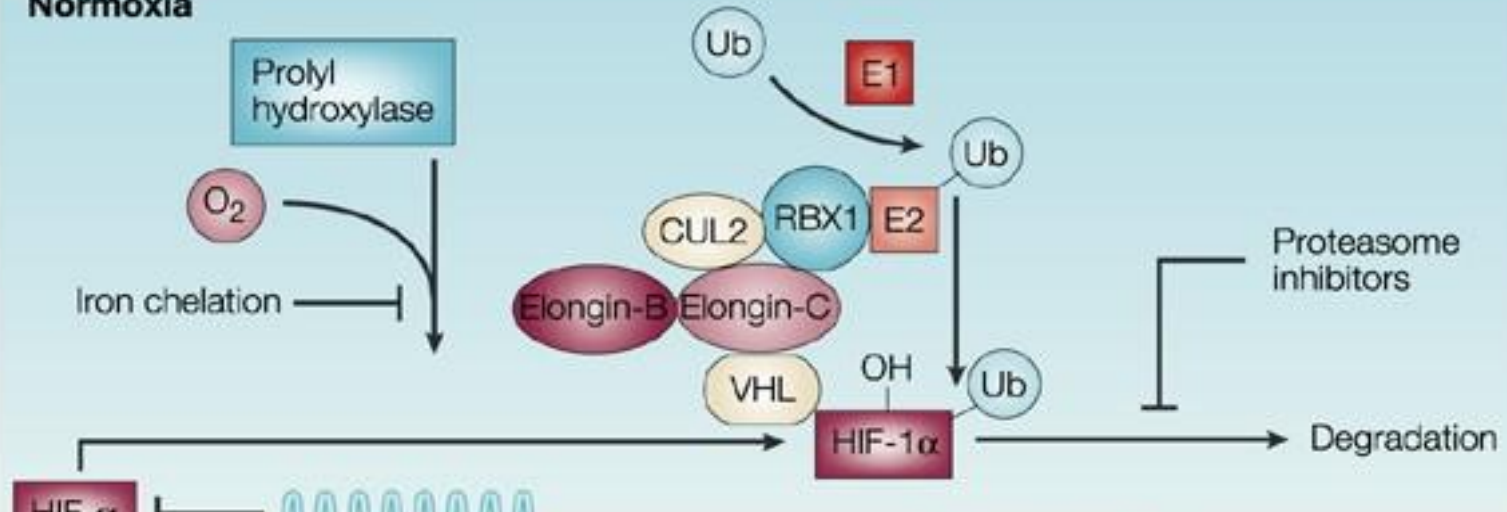
Angiogenesis: Vascular structure & function



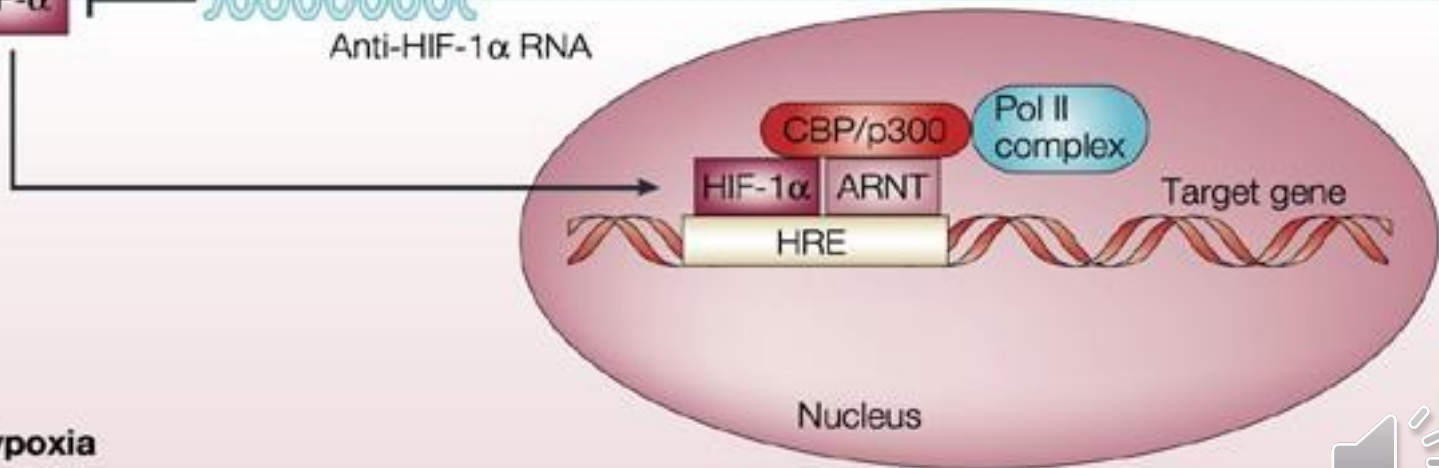
or CE-CT



Normoxia



Hypoxia



Выводы

РОЛЬ NF- κ B В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕОДНОЗНАЧНА. В ЧАСТНОСТИ, ПРИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ИМЕЕТ МЕСТО ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ NF- κ B, ЧТО СПОСОБСТВУЕТ ПРОГРЕССИРОВАНИЮ ДАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ПРИ ИЩЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ NF- κ B ОКАЗЫВАЕТ ВЫРАЖЕННОЕ ПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ, СНИЖАЕТ ВЫРАЖЕННОСТЬ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ ДАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ;

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



**СПАСИБО, ЗА
ВНИМАНИЕ!!!**