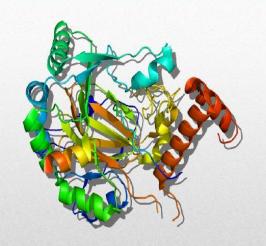
С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті



 $\mathsf{HIF} ext{-}1lpha/\mathsf{HIF} ext{-}2lpha$ Факторы Индуцируемые Гипоксией

ГИПОКСИЯ - ИНДУЦИРУЕМЫЙ ФАКТОР



<u>Гипоксия</u>

- 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.



- О 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.
- *О* Изучение роли HIF-1 при генерализованной и цереброваскулярной ишемии мозга, при ишемических перинатальных явлениях приобретает все больше фактов. Биохимический 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 р53 участвуют в механизме патологических реакций, ведущих к смерти ишемизированных нейронов (Halterman et al, 1999).



HYPOXIA



Transcription factors



↑NFκB



(·O2, OH; H2O2)



Prooxidants

Mitochondria

Xanthine oxidase

eNOS (uncoupled)

iNOS (increased)

NADPH oxidases

Cyt P450

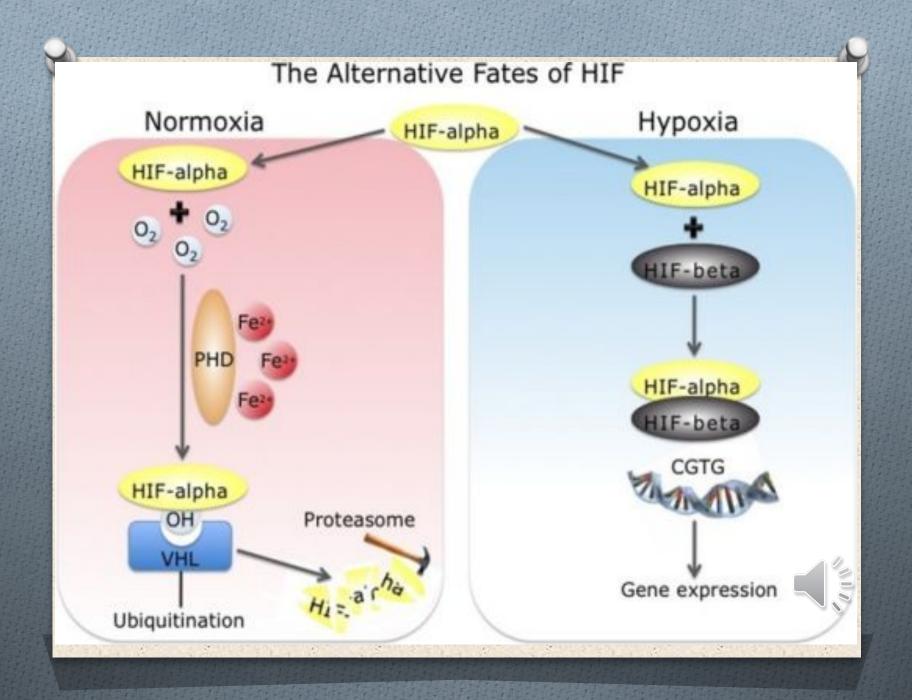
Target genes

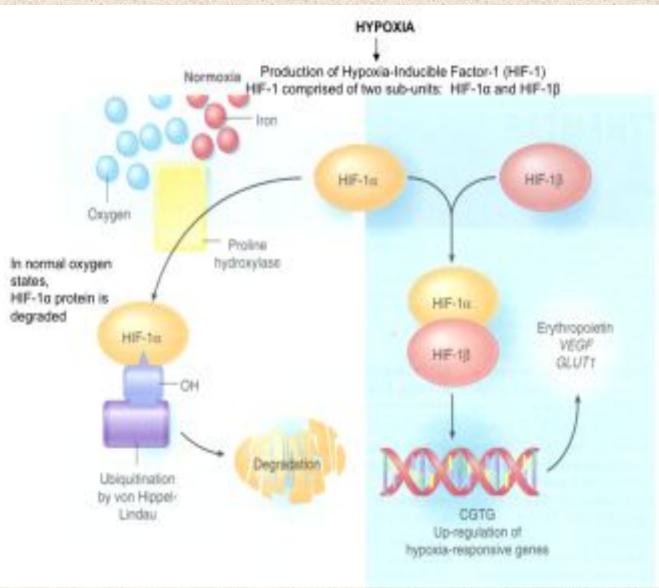
Vasoconstriction
Endothelial dysfunction
Vascular remodeling



Umbilico-placental dysfunction IUGR - Miscarriage





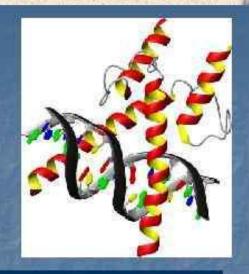


HIF-1g mRNA and protein are induced by hypoxia, leading to transcription al activation of EPO gene



HIF -1; HIF-2; HIF-3

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

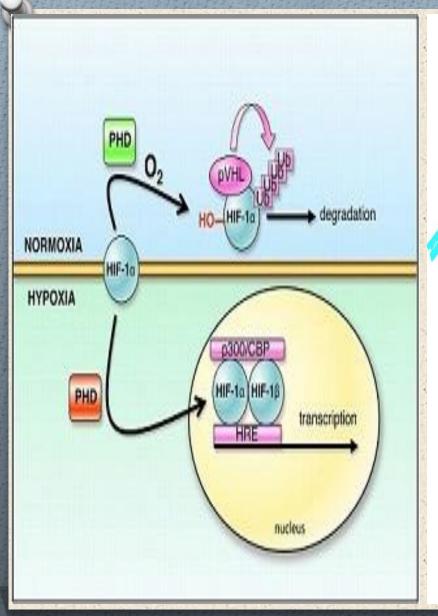


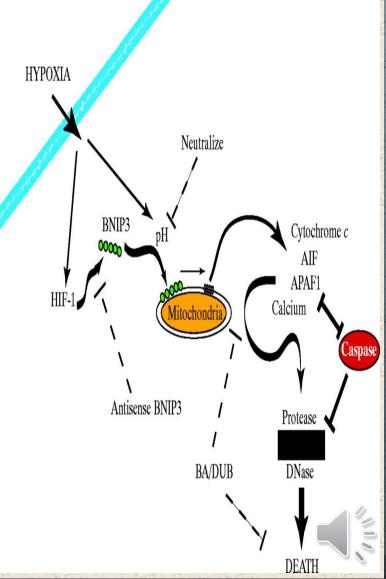
Гипоксией индуцируемый фактор

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

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

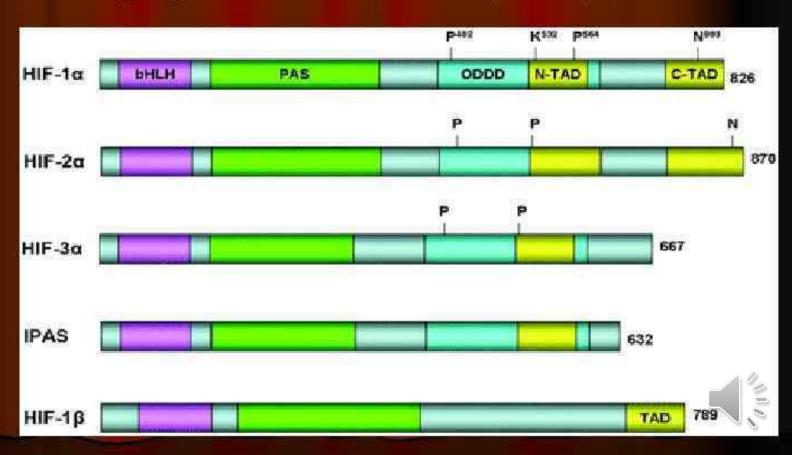


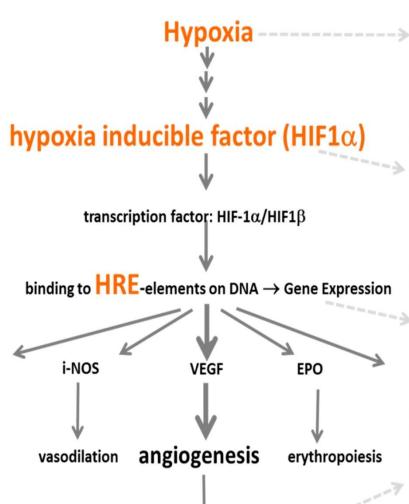




Aging - Degeneration Immunogen? Reduced vascular survival ability Lymphocyte and Macrophage aggregation Fibroblast activation Random areas of vascular deprivation (protein stabilization) HIFa (mRNA transcription) (expanding with disease progression) Synovium/Fibroblasts/Reactive cells: **VEGF** and **TP**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

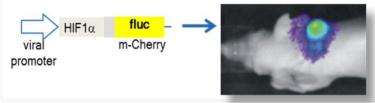
Доменная структура факторов, индуцированных гипоксией (HIF-1) человека



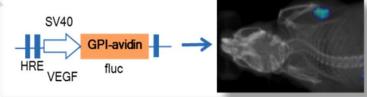




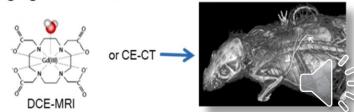
 $HIF1\alpha$ stability: luminescent reporter gene

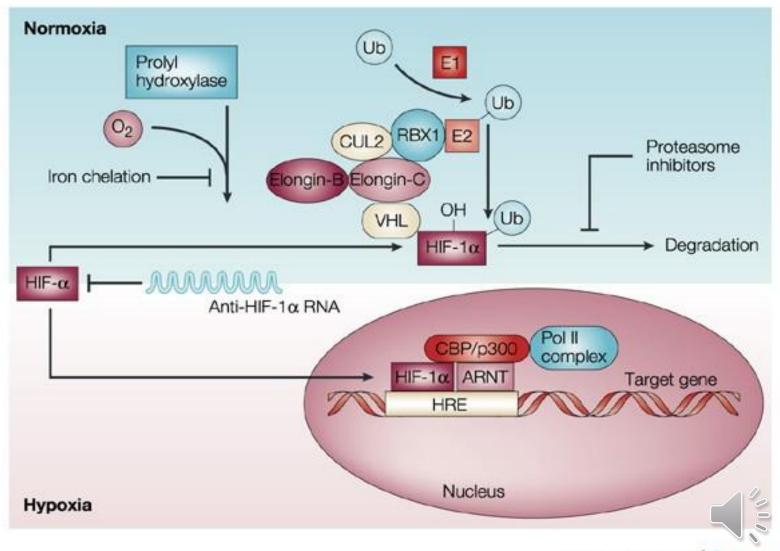


HIF activity: bioluminescent reporter gene



Angiogenesis: Vascular structure & function





Nature Reviews | Cancer

Выводы

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

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

CITACIASO, 3A BHIMMAHME!!