



14.03 16.00
Конференц-зал ИЦИГ

Анна Смирнова

HIF

Фактор, индуцируемый гипоксией:
враг или помощник

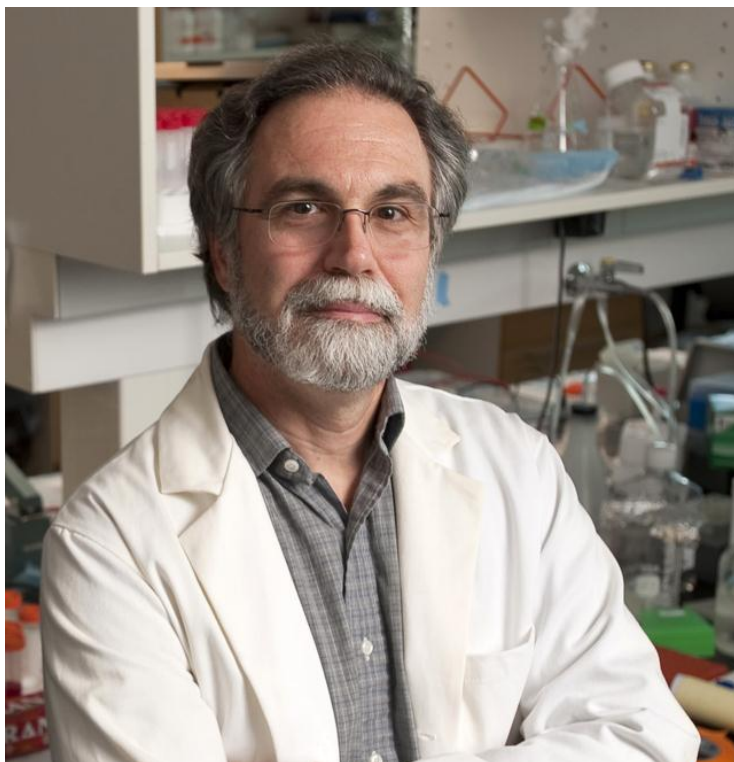
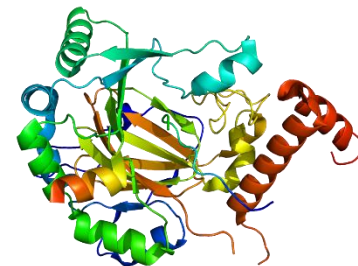
Концентрация кислорода в норме в различных тканях и виды гипоксии

Концентрация кислорода в норме	% O ₂	Виды гипоксии	% O ₂
Трахея	14,5	Нормоксия (атмосферная)	21
Артериальная кровь	13,2	Физиологическая гипоксия	2-9
Миокард	10		
Почки	9,5	Умеренная гипоксия	1-5
Костный мозг	6,4	Гипоксия	пониженное содержание
Скелетные мышцы	5		
Кровь в легочных артериях	5,3	Аноксия -Аноксическая -Анемическая -Ишемическая -Токсическая	отсутствие
Мозг	4,4		
Кишечник	7,6		
Печень	5,4		
Костный мозг, тимус и хрящи	1		



Процессы, находящиеся под контролем генов, транскрипционно активируемых HIF
(по Semenza G., 2003)

История открытия HIF

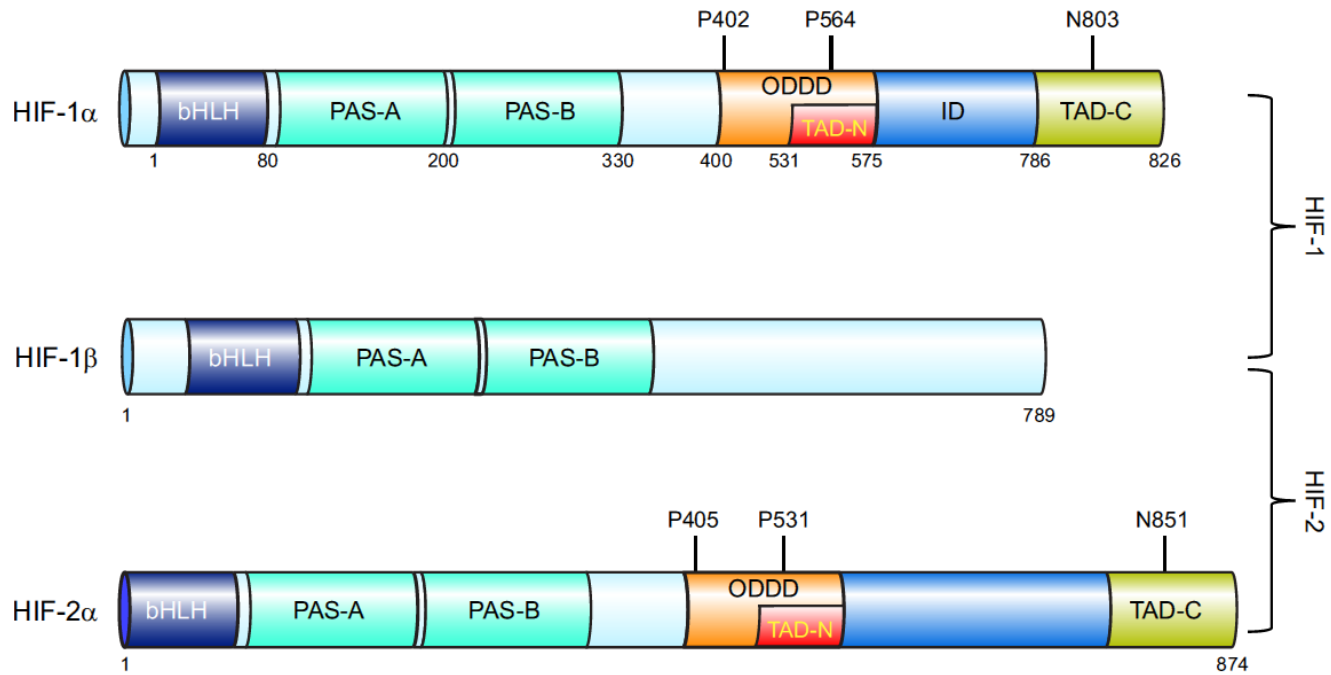


Dr. Gregg L. Semenza - профессор педиатрии, радиационной терапии и биологической химии, медицине и онкологии в Медицинской школе Johns Hopkins University.

- **1992 г.** - найден фактор, регулирующий активность промотора гена эритропоэтина в условиях гипоксии
- **1995 г.** - обнаружено, что фактор представляет собой гетеродимер, в котором одна из субъединиц является кислород-зависимой
- **2001 г.** - определен механизм, благодаря которому происходит регуляция стабильности кислород-зависимой субъединицы
- **2016 г.** – премия Ласкера за открытие HIF

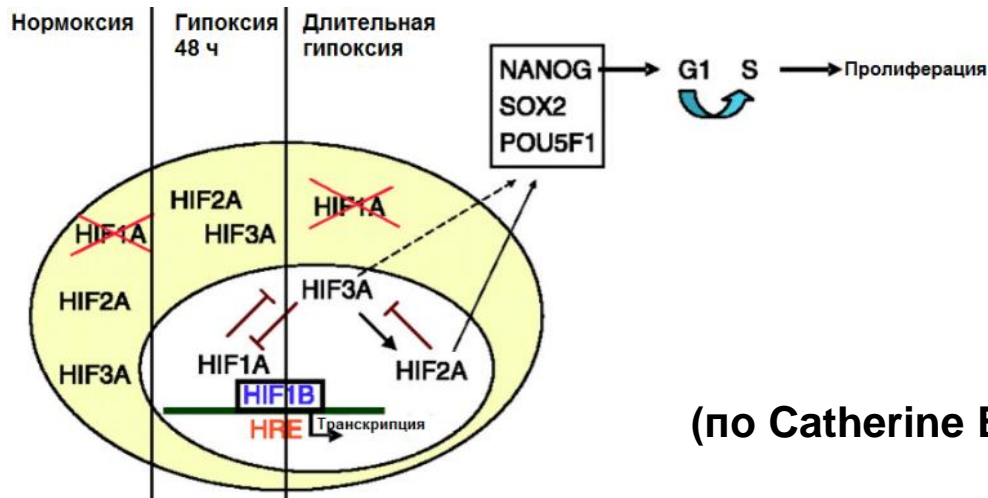
Gregg L. Semenza, M.D., Ph.D.

Director, Vascular Program, Institute for Cell Engineering
professor at the Johns Hopkins University School of Medicine

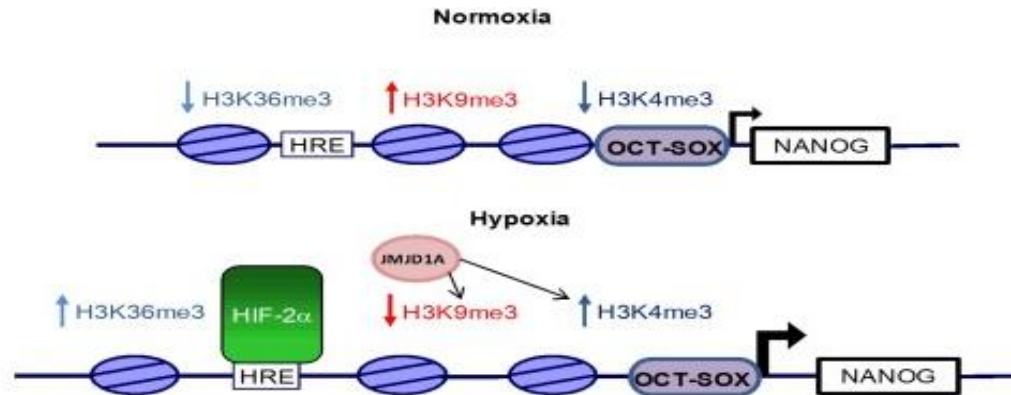


(Prabhakar and Semenza, 2012)

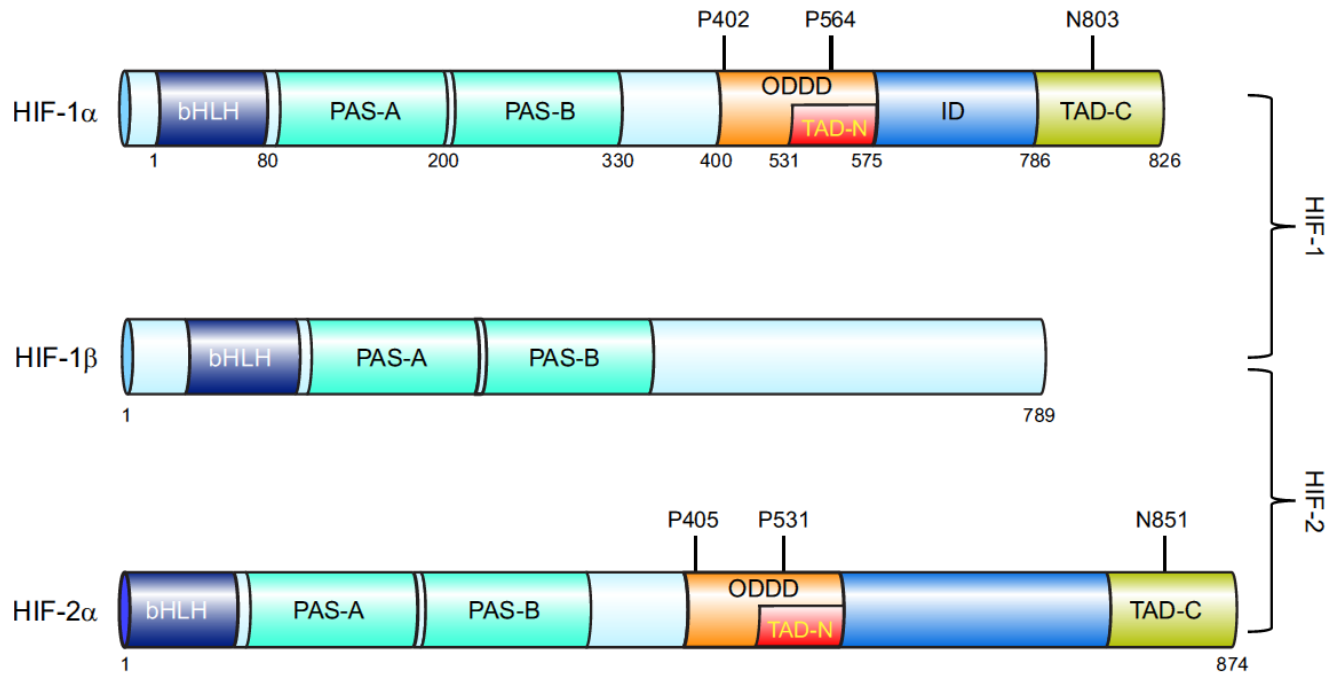
Влияние HIF на пролиферацию и поддержание плюрипотентности в ЭСК человека



(по Catherine E Forristal et al.)



(по Petruzzelli R et al.)₆



(Prabhakar and Semenza, 2012)

PAS - Per-Arnt-Sim; bHLH - basic helix-loop-helix; ODDD – oxygen-dependent degradation domain

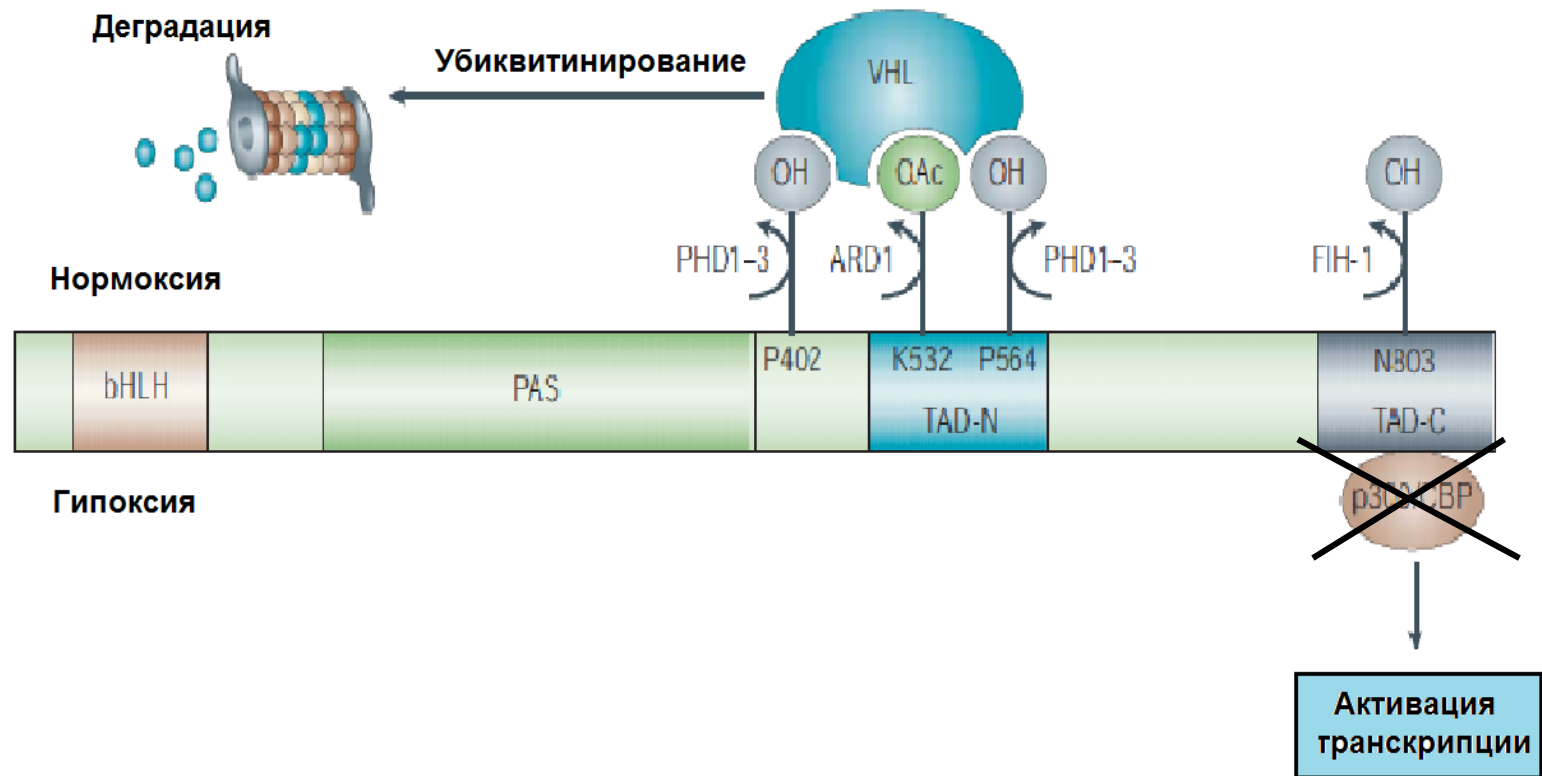
Основной механизм ответа HIF на гипоксию

PHD2 катализирует гидроксилирование

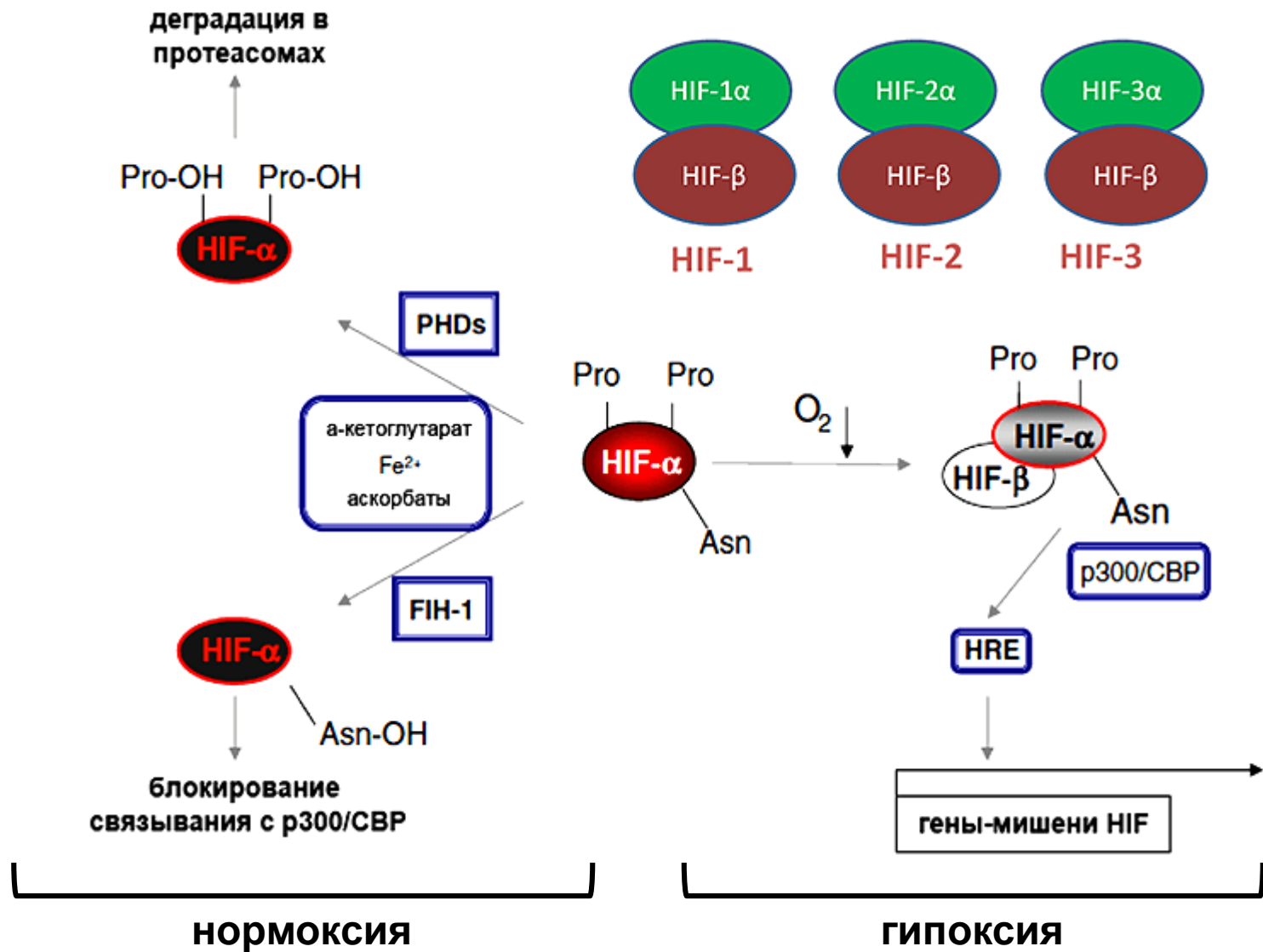
- Pro-402 и Pro-564 в HIF1 α
- Pro-405 и Pro-531 в HIF2 α

FIH1 катализирует гидроксилирование

- Asn-803 в HIF1 α
- Asn-851 в HIF2 α

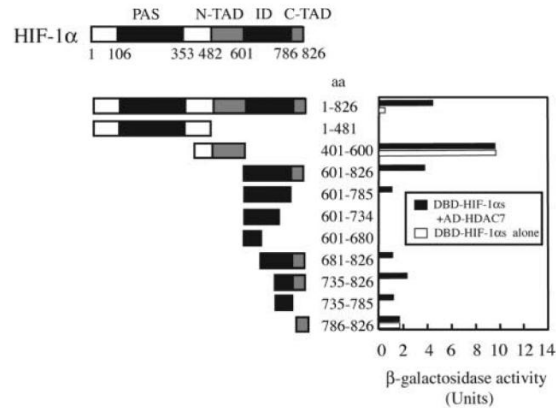


Кислород-зависимая регуляция активности HIF-α (по Semenza G., 2003)

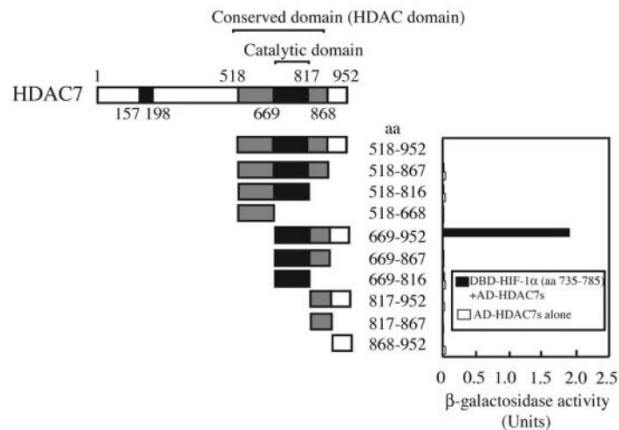


(по Prabhakar and Semenza, 2012)

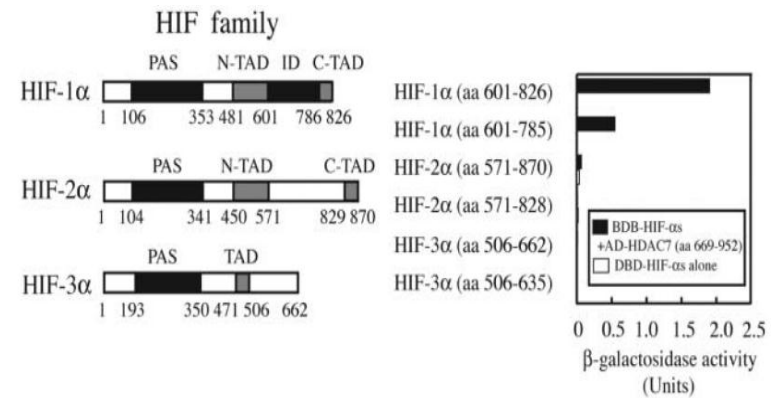
A



B



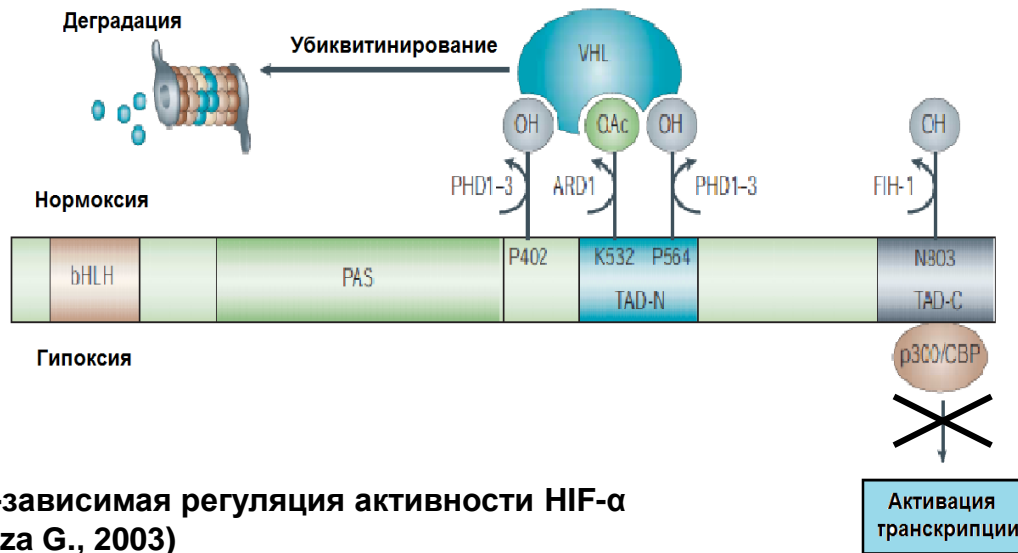
C



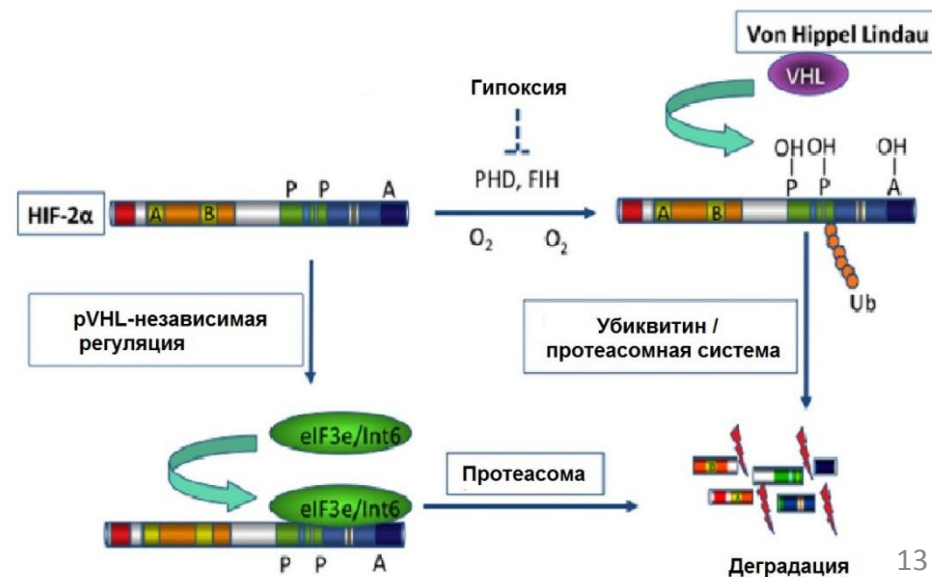
Активация транскрипционной активности HIF-1α с помощью HDAC7 (Kato et al., 2004)

Регуляция HIF мРНК с помощью МикроРНК

- МикроРНК-155 - регуляция активности HIF-1 α в клетках, подвергающихся длительной гипоксии
- МикроРНК-429 - негативная регуляция активности HIF-1 α и HIF-2 α

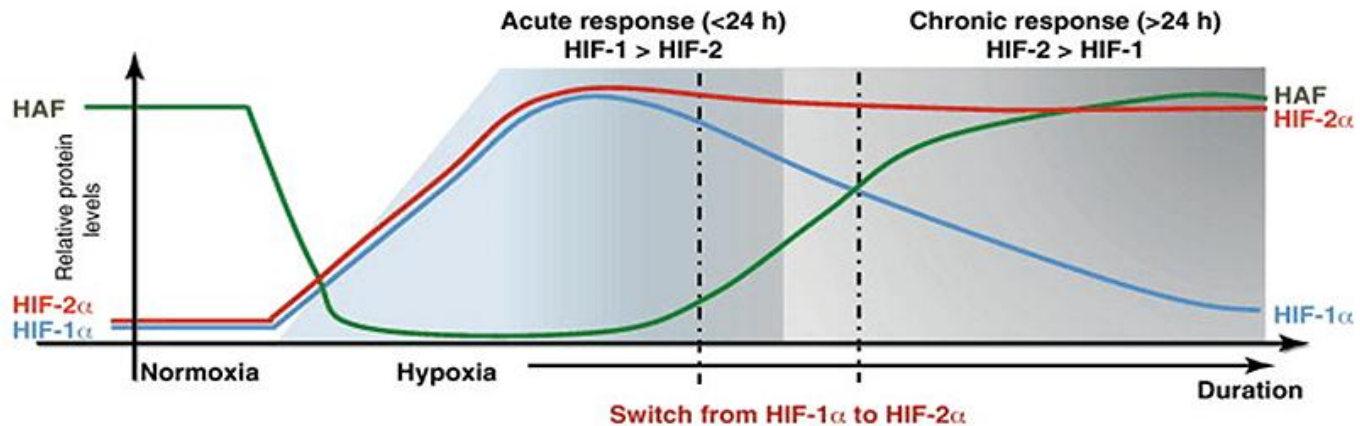
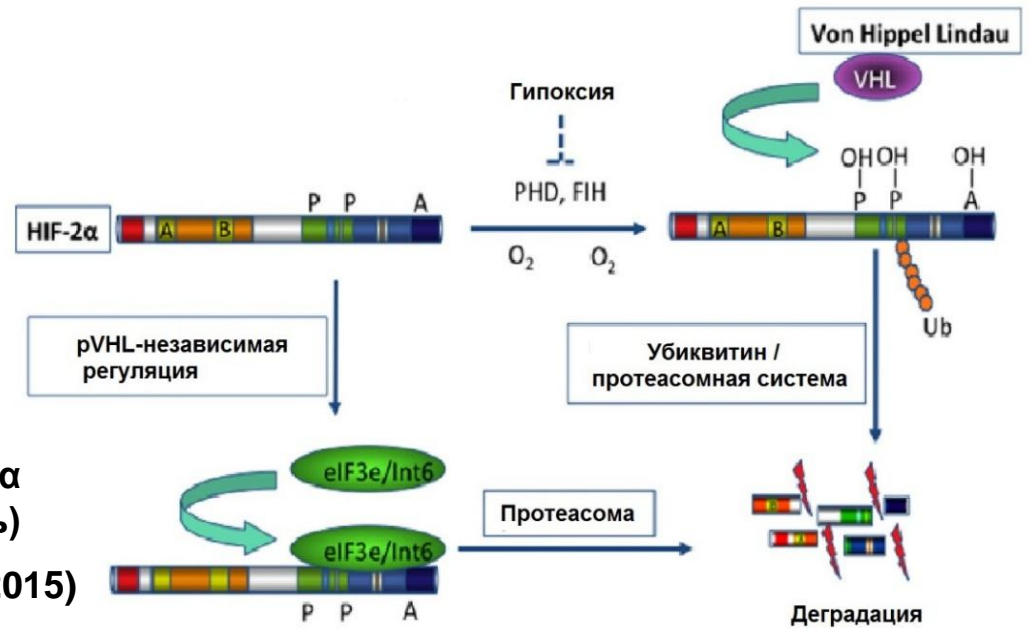


Кислород-зависимая регуляция активности HIF- α
(по Semenza G., 2003)

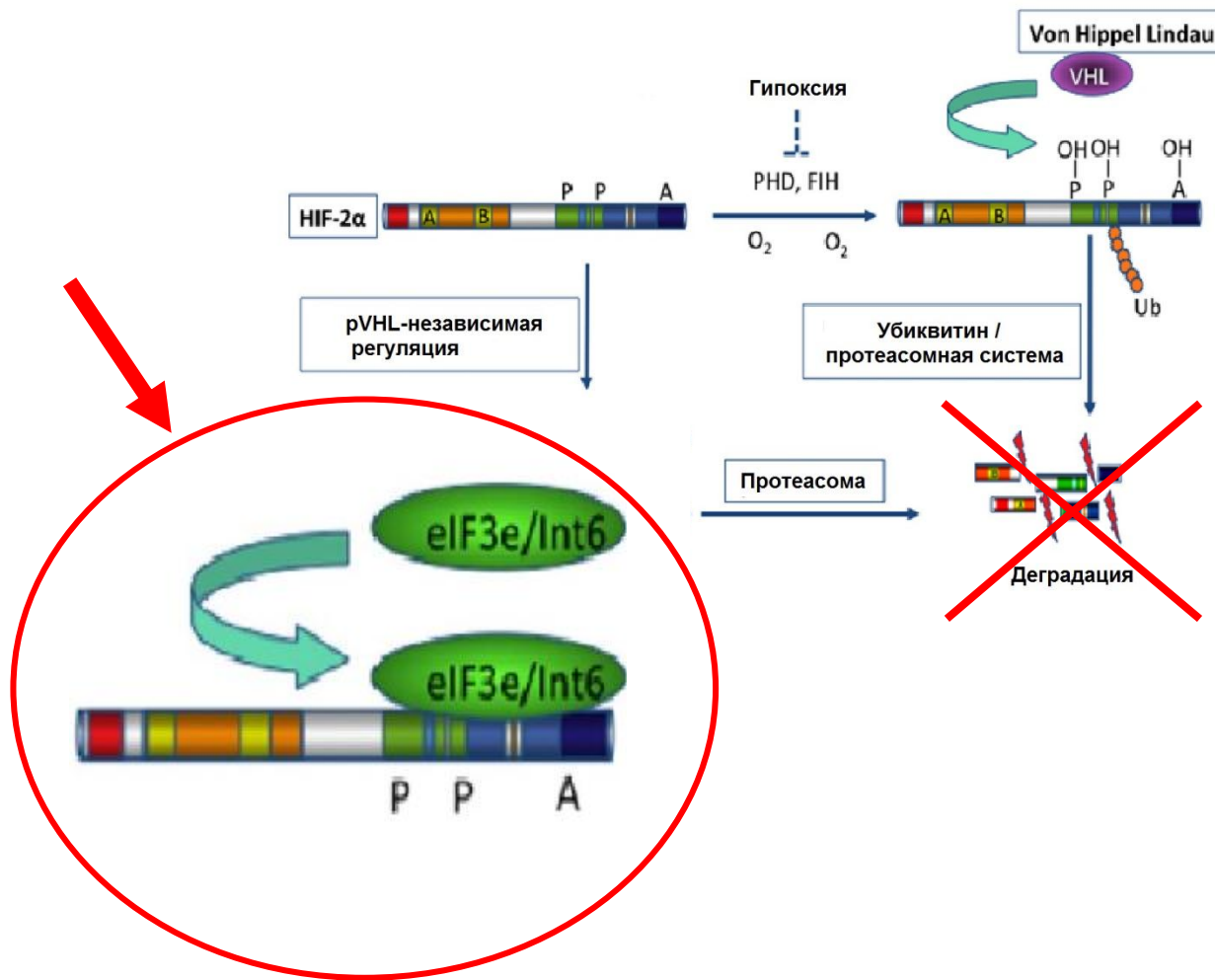


Процесс деградации HIF-2 α
(включая кислород-независимый путь)
(по Takuya Hashimoto & Futoshi Shibasaki, 2015)

Процесс деградации HIF-2 α
(включая кислород-независимый путь)
(по Takuya Hashimoto & Futoshi Shibasaki, 2015)

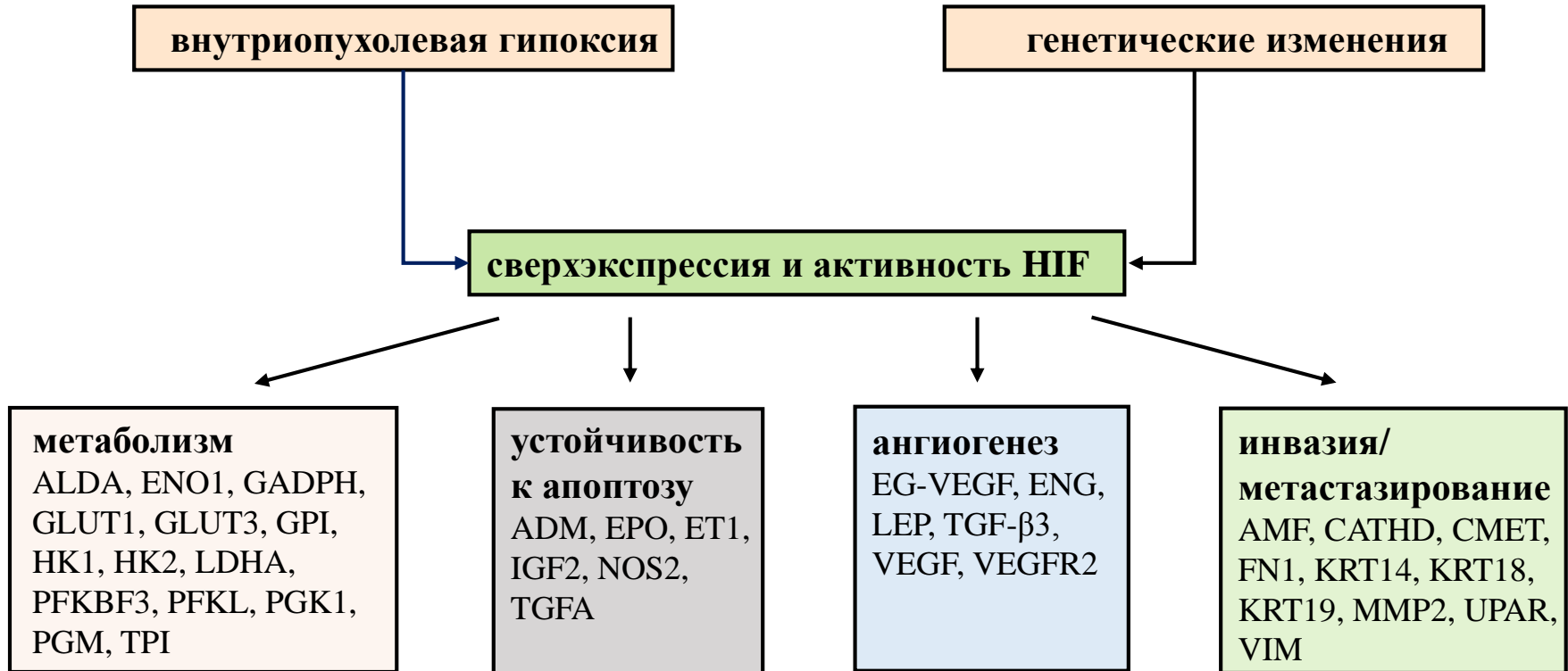


(по Koh и Powis, 2012)



Процесс деградации HIF-2α (включая кислород-независимый путь)
 (по Takuya Hashimoto & Futoshi Shibasaki, 2015)

Необходимо ↓ HIF



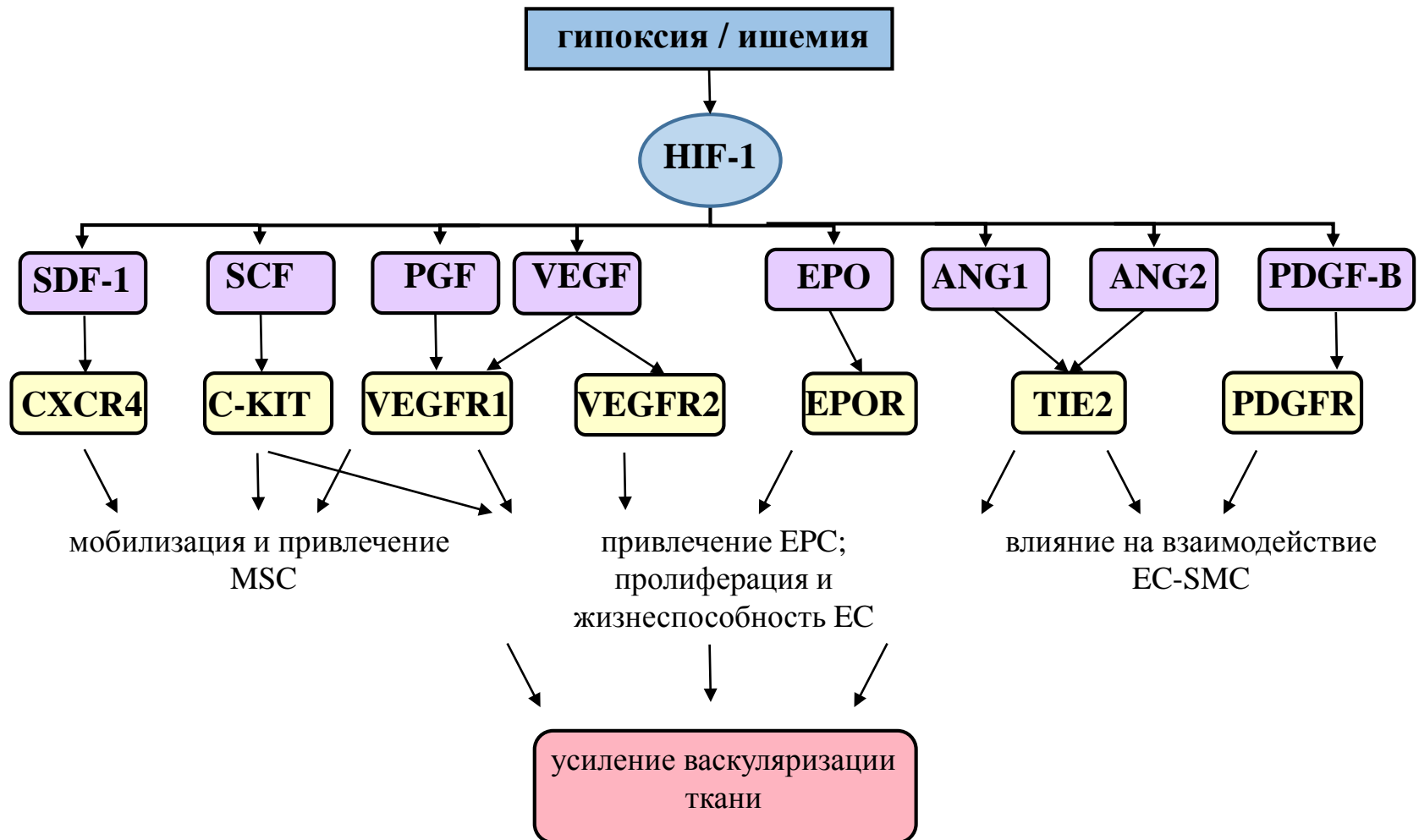
Взаимосвязь генов-мишеней, активируемых HIF, с ключевыми механизмами развития опухоли (по Semenza, 2003)

Патологическая роль HIF в процессах сосудистого ремоделирования и ангиогенеза.

Различия в функционировании HIF подтипов

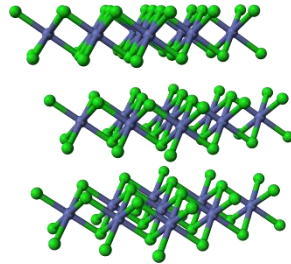
- Система кровообращения и сосудистая система: HIF-1 α - важное значение в эмбриональном развитии кровеносной системы. После созревания, HIF -посредник адаптивного ответа на гипоксию
- Hif-1 $\alpha^{-/-}$ мыши - летальность в середине эмбрионального развития из-за тяжелых пороков сердца, дефектов кровеносных сосудов и нарушений эритропоэза
- Hif-2 $\alpha^{-/-}$ мыши - дефектное ремоделирование сосудов во время эмбрионального развития, нарушенный гомеостаз катехоламинов, созревание легких плода и гемопоэтическое производство клеток

Необходимо ↑ HIF



Взаимосвязь между генами, транскрипционно активируемыми HIF (по Semenza, 2013)

Интересный факт!

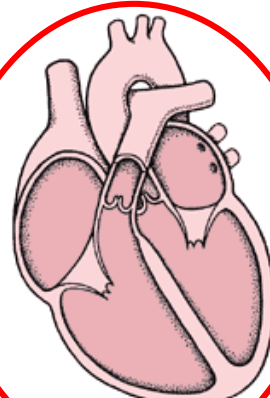
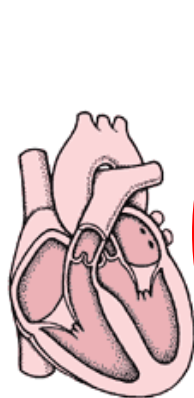


Хлорид кобальта (II)

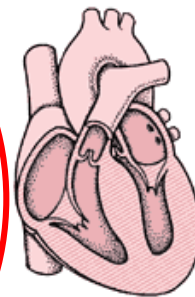


КАРДИОМИОПАТИИ:

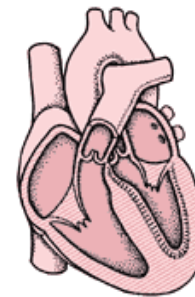
Нормальное сердце



дилатационная



гипертрофическая



рестриктивная

Патологическая роль HIF в процессах сосудистого ремоделирования и ангиогенеза

- Ишемия: HIF-1 α - важная роль в васкуляризации при ишемии. Связь между генетическими изменениями в локусе HIF-1 α и ветвлением коронарных артерий. Ишемическое preconditioning
- Венозная тромбоземболия: Активация HIF-1 α способствует формированию и рассасыванию тромба

Патологическая роль HIF в процессах сосудистого ремоделирования и ангиогенеза

- Отторжение трансплантата: HIF-1 α регулирует экспрессию многих генов, которая растет при формировании гиперплазии неоинтимы в венах
- Атеросклероз: HIF-1 α участвует в прогрессировании атеросклероза способствуя образованию атеросклеротических бляшек, нарушениям функционирования эндотелиальных клеток, апоптоза, воспаления, и ангиогенеза

Клиническое применение активаторов HIF. PHD - Ингибиторы

- PHD ферменты – ингибиторы пролилгидроксилаз, действующие при адаптивном ответе на гипоксию

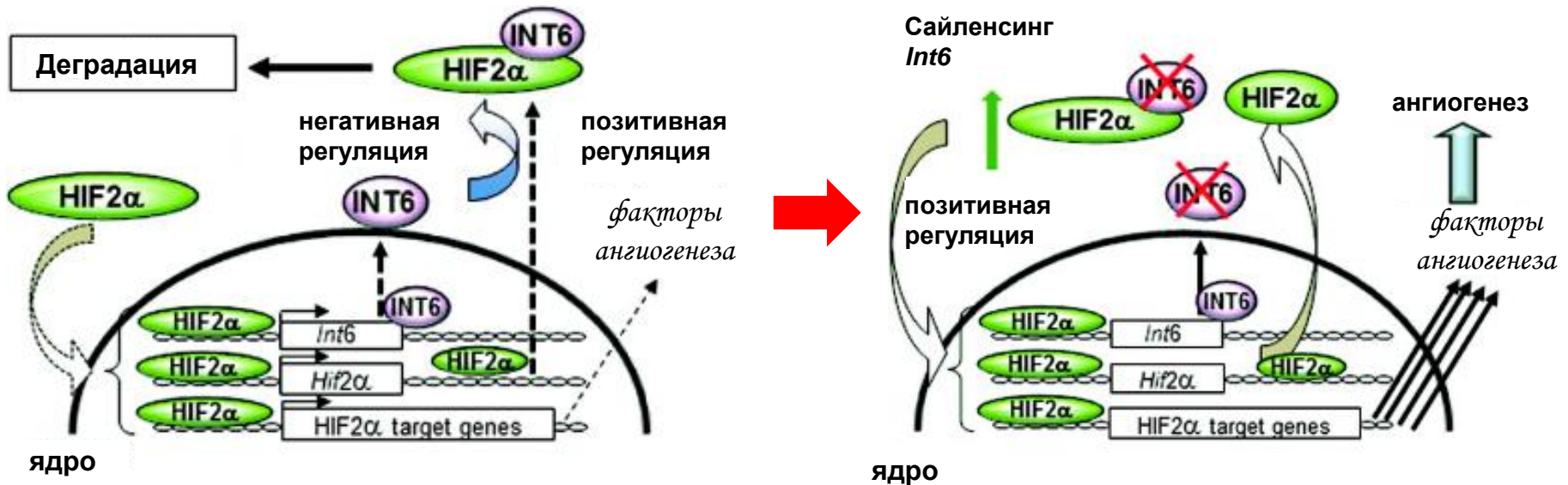
- Области возможного применения:
 - заживление ран у мышей
 - лечение почечной анемии
 - неоваскуляризация при ишемии
 - лечение геморрагического инсульта
 - ослабление образования аневризмы у мышей

Клиническое применение активаторов HIF.

Активация HIF-1 α с помощью экспрессии генов.

Фаза	Условия	Терапия	Показания	Результат
1	перемежающаяся хромота	Аденовирусная активация HIF-1 α	Внутримышечная инъекция	Хорошая переносимость
2	периферические заболевания сосудов	Аденовирусная активация HIF-1 α	Внутримышечная инъекция	Эффекта нет
3	периферические заболевания сосудов	PHD ингибитор (белок)	Перорально	Эффекта нет

Клиническое применение активаторов HIF. Сайлесинг *Int6* / *eIF3e*



Механизмы обратной связи, регулирующие экспрессию *HIF-2α* (по Chen, 2010)