ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА HIF НА РОЗВИТОК ПЕРИНАТАЛЬНОГО ГІПОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ ЦНС

Касян С. М.
Науковий керівник – доц. Тарасова І. В.
Сумський державний університет, кафедра педіатрії з курсом медичної генетики

За останні десятиліття накопичилось чимало даних про природу моногенних спадкових захворювань, що дозволило впритул підійти до аналізу, так званих, складних захворювань, що мають мультифакторіальну природу – тобто залежать як від генетичних факторів, так і від чинників зовнішнього середовища. Особливе місце з вивчення ролі генома в патологічних процесах займають захворювання нервової системи, оскільки деякі з них досить широко поширені і призводять до ранньої інвалідизації, а іноді й смерті хворого.

Метою дослідження є вивчення впливу поліморфізму генаHIF на розвиток перинатального гіпоксичного ураження ЦНС.

Підраховано, що близько5 % геномулюдини знаходитьсяпідконтролемHIF-1 і що,крім генів, що контролюють гліколіз і ангіогенез, мішенями HIF-1 є також гени, що регулюють клітинний ріст, ділення, виживання і рухливість клітин.

Серед генів – кандидатів саме чинники, що індукуються гіпоксією (hypoxia inductor factors — HIF's): Hif-1 і Hif-2. Ключові медіатори клітинного гомеостазу кисню, Hif-1 і Hif-2 контролюють передачу його тканинам і адаптацію до кисневого виснаження шляхом регуляції експресії генних продуктів, що включаються в клітинний енергетичний метаболізм, вазомоторну регуляцію, транспорт глюкози, еритропоез, ангіогенез, апоптоз, клітинну проліферацію і інші процеси. HIF є гетеродимерним транскрипційним комплексом, який складається з кисне регульованих α-субодиниць (HIF -1α, HIF- 2α або HIF-3α) та кисне незалежної β-субодиниці.

Група індукованих гіпоксією факторів (HIF) - HIF-1, HIF-2, HIF-3 - забезпечує виживання клітин в умовах гіпоксії. HIF-1 - ядерний білок (120 кДа), гетеродимер, що складається з субодиниць HIF-lα і HIF-1β. Саме HIF - lα є унікальною O2 - регульованою субодиницею, яка визначає активність HIF-1. Локалізація ядерного сигналу на С-термінальному кінці HIF-lα дозволяє йому переміщатися з цитоплазми в ядро, де він формує активний HIF-1 - комплекс, що зв'язується з HIF-1β. Таким чином , кількість білка HIF - lα в ядрі обмежена і визначає функціональну активність HIF-1 - комплексу. HIF - lα зв'язується з 6 - bp [5'- ACGTG (C / G) -3 '] в гіпоксія-реакційних елементах, які функціонують як підсилювачі транскрипції в гіпоксія - асоційованих генах.

HIF-1α складається з 826 амінокислотних залишків (120 kD) і містить два транскрипційних домена в С – термінальному кінці. При нормоксичних умовах його синтез відбувається з невисокою швидкістю і його вміст мінімальний, так як він зазнає швидкої убіквітінації і деградації протеосомами. Цей процес залежить від взаємодії наявного в первинній структурі HIF - 1α і специфічного для нього кисень залежного домену деградації (ODDD – oxygendependantdomendegradatio) з широко поширеним в тканинах білком vonHippelLindau (VHL) – супрессором пухлинного росту, який діє як протеінлігаза.

Таким чином, подальше дослідження впливу поліморфізму генаHIF-lα на розвиток перинатальногогіпоксичного ураження ЦНС є досить актуальним та перспективним.

Актуальні питання теоретичної та практичної медицини : збірник тез доповідей II Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 16-18 квітня 2014 р. / М.В. Погорєлов. - Суми : СумДУ, 2014. - С. 183.