Секция «Нейрофизиология и физиология ВНД»

Роль HIF1 в регуляции активности пентозофосфатного пути при обеспечении реакций мозга на гипоксию

Научный руководитель – Ещенко Наталья Дмитриевна

Ветровой Олег Васильевич

Аспирант

Санкт-Петербургский государственный университет, Биологический факультет, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: vov210292@yandex.ru

Настоящее исследование посвящено изучение механизмов метаболических перстроек, лежащих в основе патологических и адаптивных реакций мозга на гипоксию и реоксигенацию. В фокусе внимания роль гипоксия-индуцируемого фактора-1 (HIF1) в регуляции пентозофосфатного пути (ПФП) метаболизма глюкозы - основного источника восстановленного НАДФ в мозге. В связи с тем, что без НАДФН невозможно восстановление таких антиоксидантов как тиоредоксины и глутатион, ПФП является важным регулятором эффективности антиоксидантных систем мозга. Поскольку опосредованная гипоксией гибель нейронов осуществляется с участием активных форм кислорода, изучение вопроса о возможной взаимосвязи между гипоксией/реоксигенацией в различных режимах, ключевым регулятором клеточного ответа на гипоксию, HIF1, пентозофосфатным путем и опосредованными им функциями является крайне важным как для понимания эндогенных механизмов адаптации мозга, так и для разработки подходов к таргетной терапии постгипоксических состояний.

В данном исследовании, проведенном на крысах линии Wistar, показано, что тяжелая гипобарическая гипоксия (ТГ) и последующая реоксигенация, вызывающие краткосрочное увеличение количества регуляторной альфа субъединицы HIF1 (HIF1a) в CA1 поле гиппокампа, индуцируют снижение количества и активности Г6ФДГ и количества НАДФН, что сопровождается окислительным стрессом и запуском апоптоза. Инъекция ингибитора HIF1 топотекана перед ТГ предотвращает увеличение количества HIF1a, снижает экспрессию белкового продукта транскрипционной активности HIF1, эритропоэтина, нормализуя количество и активность Г6ФДГ и увеличивая уровень НАДФН, что сопровождается нормализацией окислительно-восстановительного статуса и снижением свободнорадикального окисления в гиппокампе, а также предотвращением апоптотических процессов. При использовании HIF1-позитивной модели умеренной гипобарической гипоксии выявлена обратная связь между активностью HIF1 и количеством мРНК ключевого фермента ПФП, глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г6ФДГ). Полученные данные расширяют современные представления о механизмах постгипоксических патологий. Использование ингибиторов HIF1 в ранний постинсультный период может оказаться эффективной нейропротективной стратегией.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ № 16-04-00987, 16-34-00027. Исследования осуществлены с использованием оборудования ресурсных центров «обсерватория экологической безопасности» и «развитие молекулярных и клеточных технологий» научного парка СПбГУ.