

УДК 616.34-002-02+616.34:611.13/14

Г. М. Толстанова

ЗМІНИ ТРАНСКРИПЦІЙНОЇ АКТИВНОСТІ РЕДОКС-ЧУТЛИВОГО ФАКТОРУ РОСТУ РАННЬОЇ ВІДПОВІДІ (EGR-1) В ПАТОГЕНЕЗІ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШЕЧНИКА

Київський національний університет імені Тараса Шевченка (м. Київ)

Робота виконана в рамках НДР біологічного факультету Київського національного університету імені Тараса «Дослідження механізмів функціонування органів травного тракту та розробка методів їх корекції», № держреєстрації 0106U005755.

Вступ. Оксидативний стрес є одним із патогенетичних факторів у механізмах запальних захворювань кишечника [16]. Порушення оксидативного балансу клітини призводить до модифікації експресії генів через зміни транскрипційної активності редокс-чутливих транскрипційних факторів [1].

Транскрипційний фактор Egr-1- «білок ранньої відповіді», так як він швидко активується при дії гіпоксії, оксидативного стресу, факторів росту та іонізуючого випромінювання [1,7]. Його експресія запускається через ERK1/2 MAP кіназний шлях трансдукції сигналу. ДНК-зв'язуючий домен Egr-1 містить залишки цистеїну, які окислюються по тіоловим (SH-) групам, що веде до змін в конформації молекули білка Egr-1 і, як наслідок, змін в його транскрипційній активності. Індуцибельна експресія Egr-1 спостерігається в різних типах клітин, що мають відношення до судинної системи, а саме: ендотеліальних та гладко-м'язових клітинах, фібробластах і лейкоцитах [8,18,20]. Вважається, що Egr-1 є ключовим регуляторним білком, в запуску експресії генів у відповідь на пошкоджуючі стимули при судинній патології [11].

Спостереження процесу формування нових кровоносних судин (ангіогенезу), і як наслідок затримка загоєння виразок, а також порушення механізмів регуляції даного процесу спостерігається при запальних захворюваннях кишечника. Наші дослідження на моделях експериментального виразкового коліту у щурів показали підвищення експресії мРНК та білку Egr-1 [17]. Subbaramaiah та співав. [13] виявили збільшення експресії Egr-1 та його зв'язування з ДНК в колоноцитах людини під дією фактору некрозу пухлин- α .

Метою даної роботи було дослідити зміни транскрипційної активності Egr-1 та його

взаємодії з іншими факторами транскрипції в різні терміни йодоацетамід-викликаного виразкового коліту у щурів.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проведені на щурах самицях лінії Sprague-Dawley вагою 160–200 г. Йодоацетамід-викликаний виразковий коліт моделювали одноразовим ректальним введенням 0,1 мл 6 %-го розчину йодоацетаміду (Sigma, США) розчиненим в 1 %-вому розчині метилцелюлози (Sigma, США) (7 см від анального отвору, використовуючи гумовий катетер S8 (Rüsch, Німеччина)), контрольній групі тварин вводили 0,1 мл 1 %-го розчину метилцелюлози. Щурів умертвляли шляхом інгаляції з CO₂ та наступною цервікальною дислокацією через 0,5, 1, 2 та 6 годин після введення йодоацетаміду чи метилцелюлози. Потім видаляли ділянку товстої кишки довжиною 7 см від анального отвору та відразу занурювали її в рідкий азот.

Для виділення загальної фракції білків слизову оболонку товстої кишки гомогенізували в лізуючому буфері з додаванням інгібітора протеїназ (Sigma, США) та фосфатаз (ThermoScientific, США). Для розділення ядерної та цитоплазматичної фракцій білків, використовували набір «Nuclear Extraction Kit» (Panomics Inc., США). Концентрацію білку вимірювали за методом Бредфорда з використанням набору «Bio-Rad для білкового аналізу» (Bio-Rad, США). Розділення та визначення білку (100 мкг заг. білку/зразок) методом Вестерн блот проводили в 10 % SDS поліакриламідному гелі з наступним переносом на Hybond-ECL нітроцелюлозну мембрану (Amersham Biosciences, США) згідно стандартного протоколу фірми Bio-Rad. Антитіла проти Egr-1, Erk1, Erk2 (1:500, Santa-Cruz Biotech., США) використовували для визначення рівня відповідних білків в стінці товстої кишки, з наступною інкубацією із вторинним HRP-кон'югованим антитілом (1:3000, Santa-Cruz Biotech., США).

Для визначення ступеня активації Erk1/2 білку ми вимірювали експресію фосфорильованого Erk з використанням первинного антитіла, що розпізнає амінокислотну послідовність Erk1 яка містить фосфорильова-

ний тирозин 204 і є ідентичною до відповідної ділянки Erk2 (pErk (1:500), Santa-Cruz Biotech., США). Експресію білку GAPDH (анти-GAPDH антитіло 1:3000; EnCor Biot, США) використовували як контроль кількості білків в зразку. Візуалізацію Вестерн блот проводили ECL-реагентом (Amersham Biosciences, США).

Для визначення ступеня транскрипційної активності Egr-1, а також його взаємодії з іншими транскрипційними факторами в слизовій оболонці товстої кишки щурів на фоні йодоацетамід-викликаного виразкового коліту використовували TranSignal TF-TF Interaction Assay Kit (Panomics Inc., США) згідно інструкції виробника. Коротко, основний принцип цього аналізу базується на нековалентному зв'язуванні послідовності ДНК з певним транскрипційним фактором. Для проведення аналізу 100 мкг екстракту ядерних білків слизової оболонки товстої кишки щурів, що були ізольовані за допомогою набору «Nuclear Extraction Kit» (Panomics Inc., США), інкубували впродовж 30 хв. ($T=15^{\circ}\text{C}$) з біотин-міченими дволанцюговими послідовностями олігонуклеотидів (кДНК), що відповідають *cis*-елементам Egr-1 та 55-ти іншим транскрипційним факторам, що проявили взаємозалежну активність на інших експериментальних моделях (AP-1, AP-2, ARE, Brn-3, C/EBP, CBF, CDP, c-Myb, CREB, E2F1, ERE, Ets, Ets1/PEA3, FAST-1, GAS/ISRE, GATA, GRE, HNF-4, IRF-1, MEF-1, MEF-2, Myc-Max, NF-1, NFATc, NF-E1, NF-E2, NF- κ B, Oct-1, p53, Pax5, Pbx1, Pit1, PPAR, PRE, DR5, DR1, SIE, Smad SBE, Smad3/4, Sp1, SRE, Stat1, Stat3, Stat4, Stat5, Stat6, TFIID, TR, TR(DR4), USF-1, VDR(DR3), HSE, MRE). Отримані комплекси (кДНК/білок) імунопреципітували за допомогою 2 мкг/зразок антитіла проти Egr-1 (Santa-Cruz Biotechnology, Inc, США) та ізолювали його з використанням протеїн G Dynabeads (Invitrogen, США). Після відмивання вільних *cis*-елементів та білків, ізольований комплекс (антитіла проти Egr-1/білок/кДНК) піддавали елюції, після чого мічені кДНК проби гібридизували на TranSignal™ Protein/DNA Array мембрані — I. Візуалізацію інтенсивності сигналу ДНК-проб проводили за допомогою кон'югату стрептавідину з пероксидазою хрому з наступною інкубацією з ECL-реагентом (Amersham Biosciences, США).

Інтенсивність сигналу визначали за допомогою денситометричного аналізу з використанням програмного забезпечення Phoretix 1D.

Статистичну обробку результатів проводили за *t* тестом Ст'юдента. Дані представлені у вигляді $M \pm SD$, *n* — кількість тварин у гру-

пі. Статистично значущою для всіх показників вважали різницю $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Індуцибельна транскрипція Egr-1 під дією різних чинників (гіпоксія, оксидативний стресс, іонізуюче випромінення, фактори росту та ін.) залежить від взаємодії між SRF (serum response factor) та TCF (ternary complex factors) з ділянкою промотора Egr-1, що має назву «елементи чутливі до сироватки крові» (SREs). Активація Erk1/2 MAP кіназного шляху трансдукції сигналу відіграє центральну роль в активації транскрипції Egr-1 шляхом фосфорилування карбоксильного кінця TCF [5].

Ми показали, що введення йодоацетаміду не впливає на рівень експресії загальних протеїнів Erk1/2 в слизовій оболонці товстої кишки щурів, але значущо підвищує рівень активації (фосфорилування) цих протеїнів. Так вже через 0,5 год. після введення йодоацетаміду рівень фосфорильованих протеїнів Erk1/2 збільшується майже вдвічі і залишається на тому ж рівні впродовж наступних 2-х годин. Через 6-ть год. дії йодоацетаміду, коли спостерігаються перші ознаки ерозивних змін в слизовій оболонці товстої кишки активність цих протеїнів зменшується (**рис. 1А**). Отже, розвиток уражень товстої кишки асоціюється зі швидкою активацією Erk1/2 MAP кіназного шляху трансдукції сигналу, що може запускати експресію Egr-1. В наших попередніх дослідженнях ми спостерігали збільшення експресії загального протеїну Egr-1 в слизовій оболонці товстої кишки щурів на ранніх етапах розвитку йодоацетамід-викликаного виразкового коліту у щурів [17].

Для опосередкування транскрипційної активності Egr-1 повинен транслокуватися із цитоплазми, де відбувалась його трансляція, в ядро клітини. Як видно на **рис. 1Б**, за нормальних умов (група щурів, що отримувала 1 %-вий розчин метилцелюлози — контроль) основна кількість Egr-1 локалізується в цитоплазмі клітини, що підтверджує його роль, як індукційного фактора транскрипції. Введення йодоацетаміду викликає швидку транслокацію Egr-1 протеїну в ядро клітини (0,5 год. після введення йодоацетаміду) в результаті його рівень збільшується в 6,3 рази ($p < 0,01$) та залишається підвищеним за контрольний рівень впродовж наступних годин. В той же час, його рівень в цитоплазмі також збільшується в 1,9 разів ($p < 0,01$) через 0,5 год. після введення йодоацетаміду та в 2,7; 3,1; 3,5 разів, відповідно через 1,2 та 6 год., що свідчить про підвищення експресії Egr-1 протеїну.

Відомо, що транскрипційний фактор Egr-1 регулює експресію низки генів, що беруть

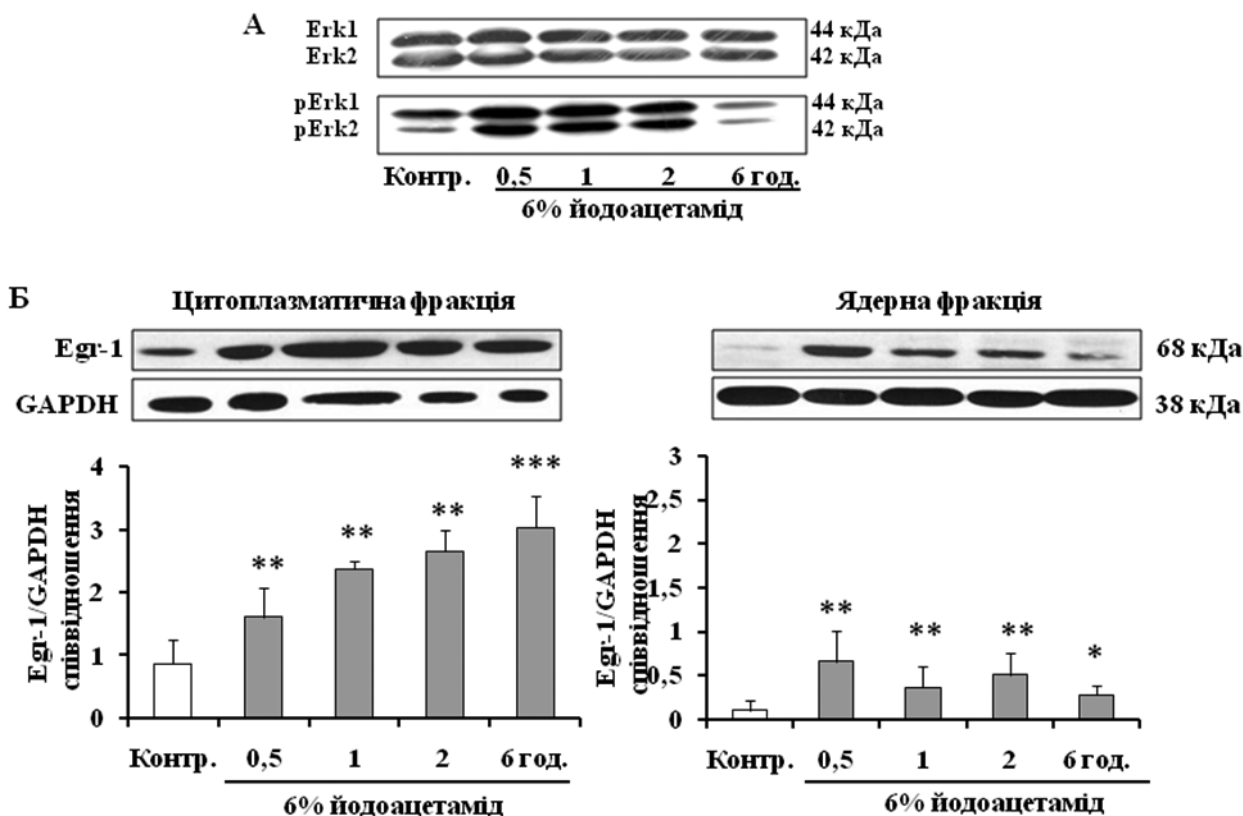


Рис. 1 Експресія білків Erk1/2 та їх фосфорильованих форм (А) в загальній фракції білків та білку Egr-1 в цитоплазматичній і ядерній фракціях білків (Б) клітин слизової оболонки товстої кишки щурів в нормі (Контр.) та в різні терміни розвитку виразкового коліту, спричиненого 6%-вим розчином йодоацетаміду (0,5, 1, 2 та 6 год.).
Примітка: Вестерн блот, n=3, M±SD. * - p<0,05; ** - p<0,01, відносно показників в контрольній групі щурів (контр.).

участь в механізмах патології судин та запальних процесах, а саме: PDGF-A, PDGF-B, bFGF, VEGF, Flt-1, M-CSF, TGF-β1, TNF-α, IL-2, p53, CD44, ICAM-1, тромбоспондин, супероксид дисмутаза-1 та інші [6,10,18]. Ці гени мають в промоутерній ділянці одну чи більше послідовностей зв'язування з Egr-1 (ГЦГГ/ТГГГЦГ). Egr-1 зв'язуючись безпосередньо з промоутерною ділянкою генів, а також формуючи комплекси з іншими, специфічними для кожного гену, транскрипційними факторами запускає процеси транскрипції.

Використовуючи метод «TranSignal TF-TF Interaction Assay», який дозволяє визначити ступінь зв'язування Egr-1 з Egr-1 cis-елементом та рівень його взаємодії з іншими транскрипційними факторами ми показали значне підвищення ДНК-зв'язуючої активності Egr-1 в слизовій оболонці товстої кишки щурів на фоні йодоацетамід-викликаного виразкового коліту (рис. 2А). Так, через 0,5 год. дії йодоацетаміду рівень зв'язування Egr-1 з ДНК був збільшений в 1,6 разів до проб ДНК без розведення (1:1) та в 9,6 разів до проб ДНК розведених в 10 разів (1:10). Через 6 год., коли

спостерігаються ознаки ерозивних процесів, ступінь транскрипційної активності Egr-1 не зменшується. Так, його зв'язування до проб ДНК без розведення (1:1) в 1,9 разів вище за контрольний рівень та в 7,3 рази до проб ДНК розведених в 10 разів (1:10).

Далі, ми вивчали рівень міжбілкової взаємодії Egr-1 з 55-тю іншими транскрипційними факторами (див. об'єкт і методи дослідження) ядерної фракції білків клітин слизової оболонки товстої кишки щурів в нормі та через 0,5 і 6 год. після введення йодоацетаміду. Ми виявили, що лише 14-ть із 55-ти, які також відносяться до редокс-чутливих транскрипційних факторів (PPAR, GAS/ISRE, USF-1, AP-2, NF-E1, NF-E2, NF-kB, MEF-1, Мус-Мах, PAR(DR5), E2F1, MRE, Sp1, TR) [1], утворюють міжбілкові контакти з Egr-1 в слизовій оболонці товстої кишки щурів в нормі та на різних стадіях виразкового коліту, спричиненого 6 %-им розчином йодоацетаміду (рис. 2Б). Так, за нормальних умов Egr-1 ядра взаємодіє з PPAR, GAS/ISRE, USF-1, AP-2, NF-kB, MRE, Sp1, TR. Через 0,5 год. дії йодоацетаміду спостерігається значуще збільшення трансактиваційної

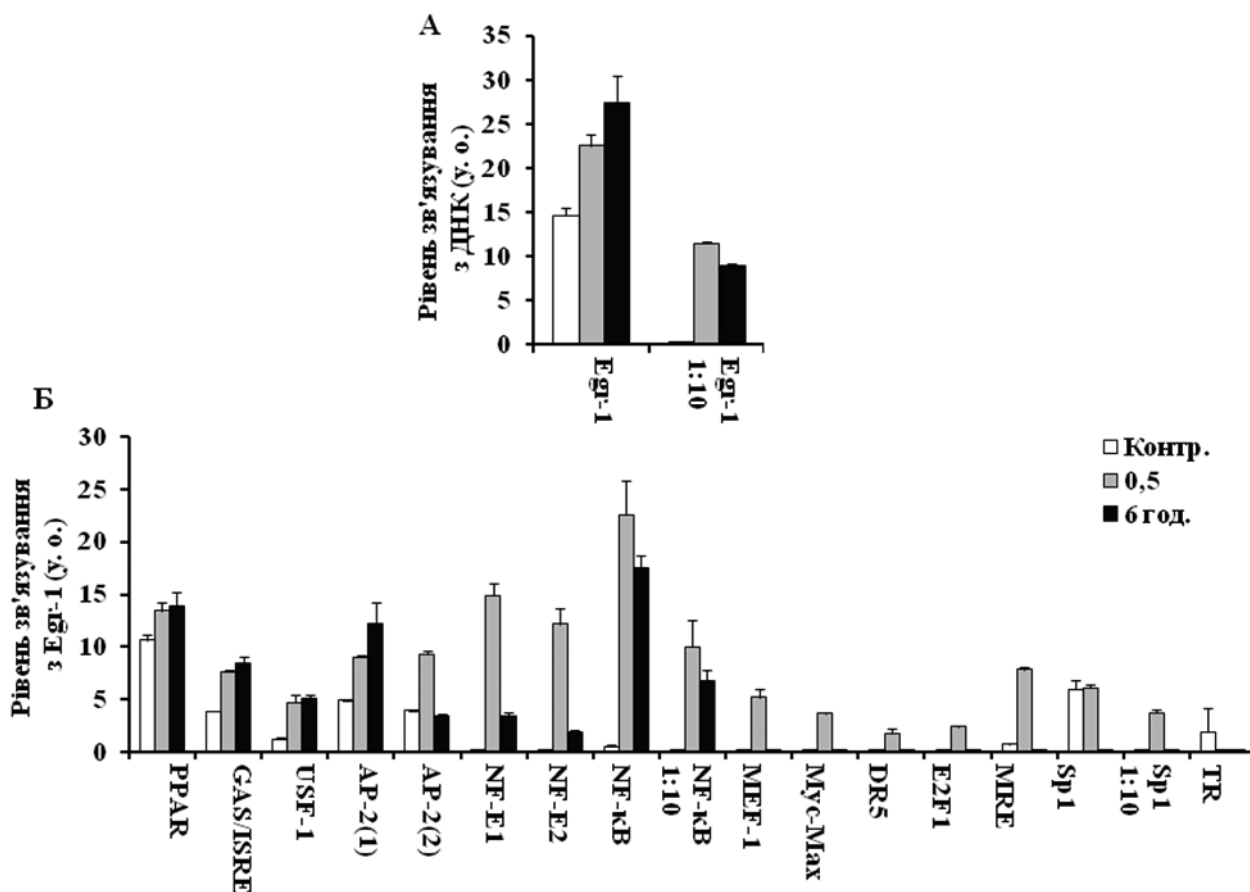


Рис. 2 Зв'язування Egr-1 з Egr-1 cis-елементом (А) та рівень його взаємодії з транскрипційними факторами (Б) в нормі (Контр.) та в різні терміни розвитку виразкового коліту, спричиненого йодоацетамідом (0,5 та 6 год.). Аналіз проводили з використанням «TranSignal™ Protein/DNA Array» мембрани-І яка містить парні проби ДНК (1:1-вихідний рівень та 1:10 розведений в 10 разів) до cis-елементів Egr-1 та 55-ти інших транскрипційних факторів. n=2.

дії Egr-1, що проявлялось в посиленні його зв'язування з ДНК та підвищенні кількості та рівня міжбілкової взаємодії з іншими транскрипційними факторами в порівнянні з показниками в контрольній групі і співпадало у часі зі збільшенням рівня Egr-1 протеїну в ядрі (рис. 1Б). Так, взаємодія з PPAR збільшилась в 1,3 рази, з GAS/ISRE — в 1,9 рази, з USF-1 — в 3,8 рази, з AP-2 — 4,1 рази, NF-kB — в 37,9 разів до проб ДНК без розведення (1:1) та в 33,5 разів до проб ДНК розведених в 10 разів (1:10), MRE — в 9,9 рази, Sp1 — збільшилося незначно до проб без розведення (1:1) та в 12,7 разів до проб ДНК розведених в 10 разів (1:10) відносно показників в контрольній групі. Також, через 0,5 год. дії йодоацетаміду Egr-1 формує комплекси з іншими факторами транскрипції: NF-E1, NF-E2, MEF-1, Мус-Мах, PPAR(DR5), E2F1. Через 6 год. дії йодоацетаміду, спостерігається подальша стабільна взаємодія Egr-1 з транскрипційними факторами PPAR, GAS/ISRE, USF-1, AP-2, NF-kB. Тоді як, взаємодія з NF-E1, NF-E2 зменшується, а з MEF-1, Мус-Мах,

PAR(DR5), MRE та Sp1 зникає взагалі. Цікаво, що комплекс Egr-1 з транскрипційним фактором TR існує за нормальних умов, розпадається на ранніх етапах дії йодоацетаміду (0,5 год.) та формується знов через 6 год. (рис. 2Б).

Як ми бачимо на фоні введення йодоацетаміду Egr-1 утворює найбільш міцний міжбілковий зв'язок з редокс-чутливим фактором транскрипції NF-kB, який бере участь в регуляції генів імунної відповіді та запального процесу [2] і активується при порушенні редокс-гомеостазу клітин та під дією фактору некрозу пухлин (TNF-α) [1,4]. Ретельне дослідження активності Egr-1 і NF-kB виявило, що вони ко-активують гени NF-kB1, TNF-α, IL-2, та ICAM-1, проявляючи при цьому потужну синергічну дію [3,4, 12,19]. Слід зауважити формування стабільного комплексу з транскрипційним фактором AP-2, ДНК-проби якого з промоутерних ділянок двох різних генів (AP-2(1) та AP-2(2)) локалізовані на досліджуваній тест-мембрані «TranSignal™ Protein/DNA Array-І». Наявнідані літерату-

ри свідчать про існування ДНК-зв'язуючих доменів Egr-1 та AP-2 в промоутерній ділянці гену VEGF, який є фундаментальним регулятором ангиогенезу, та участь цих транскрипційних факторів в регуляції його експресії під дією пролактину [15] та трансформуючого фактору росту- α (TGF- α) [9], відповідно. Крім того, Wong та співав. [14] показали синергічну взаємодію між Egr-1 та AP-2 в регуляції експресії генів.

Висновки.

1. Розвиток йодоацетамід-викликаного виразкового коліту у щурів асоціюється з активацією Erk1/2 MAP кінзального шляху трансдукції сигналу, збільшенням експресії протеїну Egr-1 та його транслокацією в ядро клітин слизової оболонки товстої кишки.

2. Введення йодоацетаміду спричинювало збільшення ДНК-зв'язуючої активності Egr-1, а також його зв'язування з редокс-чутливими транскрипційними факторами PPAR, GAS/ISRE, USF-1, AP-2, NF-E1, NF-E2, NF κ B, MEF-1, Myc-Max, PAR(DR5), E2F1, MRE, Sp1, TR слизової оболонки товстої кишки щурів.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні низки генів, що регулюються транскрипційним фактором Egr-1 на ранніх етапах розвитку експериментального виразкового коліту, а також його ролі в механізмах гоєння уражень при даній патології.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Arrigo A.P. Gene expression and the thiol redox state/A. P. Arrigo//Free Radic Biol Med. — 1999. — Vol. 27, № 9–10. — P. 936–944.
- Baeuerle P. A. NF-kappa B: ten years after/P. A. Baeuerle, D. Baltimore//Cell. — 1996. — Vol. 87, № 1. — P. 13–20.
- Characterization of an Krox-24/Egr-1-response element in the human tumor necrosis factor promoter/B. Kramer, A. Meichle, G. Hensel [et al]//Biochim. Biophys. Acta. — 1994. — Vol. 1219. — P. 413–421.
- Cogswell P.C. Involvement of Egr-1/RelA synergy in distinguishing T cell activation from tumor necrosis factor-alpha-induced NF-kappa B1 transcription/P.C. Cogswell, M.W. Mayo, AS. Jr. Baldwin//J. Exp. Med. — 1997. — Vol. 185, № 3. — P. 491–497.
- Early growth response factor-1 induction by injury is triggered by release and paracrine activation by fibroblast growth factor-2/F.S. Santiago, H.C. Lowe, F.L. Day [et al]//Am. J. Pathol. — 1999. — Vol. 154, № 3. — P. 937–944.
- Early growth response-1 induces and enhances vascular endothelial growth factor-a expression in lung cancer cells/H. Shimoyamada, T. Yazawa, H. Sato [et al]//Am. J. Pathol. — 2010. — Vol. 177, № 1. — P.70–83.
- Egr-1, a master switch coordinating upregulation of divergent gene families underlying ischemic stress/S. F. Yan, T. Fujita, J. Lu [et al]//Nature Medicine. — 2000. — Vol. 6. — P. 1355–1361.
- Egr-1-induced endothelial gene expression: a common theme in vascular injury/L.M. Khachigian, V. Lindner, A. J. Williams [et al]//Science. — 1996. — Vol. 271, № 5254. — P.1427–1431.
- Gille J. Transforming growth factor-alpha-induced transcriptional activation of the vascular permeability factor (VPF/VEGF) gene requires AP-2-dependent DNA binding and transactivation/J. Gille, R.A. Swerlick, S.W. Caughman//EMBO J. — 1997. — Vol. 16, № 4. — P. 750–759.
- IL-13 signaling via IL-13R alpha2 induces major downstream fibrogenic factors mediating fibrosis in chronic TNBS colitis/S. Fichtner-Feigl, C.A. Young, A. Kitani [et al]//Gastroenterology. — 2008. — Vol. 135, № 6. — P.2003–2013.
- Khachigian L.M Inducible Expression of Egr-1-Dependent Genes A Paradigm of Transcriptional Activation in Vascular Endothelium/L.M. Khachigian, T. Collins//Circulation Research. — 1997. — Vol. 81. — P. 457–461.
- Maltzman, J.S. Transcriptional regulation of the ICAM-1 gene in antigen receptor and phorbol ester stimulated B lymphocytes: role for transcriptional factor Egr-1/J.S. Maltzman, J.A. Carman, J.G. Monroe//J. Exp. Med. — 1996. — Vol. 183. P. 1747–1759.
- Microsomal Prostaglandin E Synthase-1 Is Overexpressed in Inflammatory Bowel Disease. Evidence for involvement of the transcription factor Egr-1/K. Subbaramaiah, K. Yoshimatsu, E. Scherl [et al]//J. Biol. Chem. — 2004. — Vol. 279. — P. 12647–12658.
- Phenylethanolamine N-methyltransferase gene expression: synergistic activation by Egr-1, AP-2 and the glucocorticoid receptor/D.L. Wong, B. J. Siddall, S.N. Ebert [et al]//Brain Res. Mol. Brain Res. — 1998. — Vol. 61, № 1–2. — P. 154–161.
- Prolactin-induced expression of vascular endothelial growth factor via Egr-1/A. S. Goldhar, B. K. Vonderhaar, J. F. Trott [et al]//Mol. Cell. Endocrinol. — 2005 — Vol. 232, № 1–2. — P. 9–19.
- Rezaie A. Oxidative stress and pathogenesis of inflammatory bowel disease: an epiphenomenon or the cause?/A. Rezaie, R. D. Parker, M. Abdollahi//Dig. Dis. Sci. — 2007. — Vol. 52, № 9. — P. 2015–2021.
- Role of transcription factor Egr-1 in the molecular mechanisms of experimental ulcerative colitis/G. Tolstanova, T. Khomenko, XM. Deng [et al]//FASEB J. — 2007. — Vol. 21. — P. 710.1.
- Silverman E.S. Pathways of Egr-1-mediated gene transcription in vascular biology/E.S. Silverman, T. Collins//Am. J. Pathol. — 1999. — Vol. 154, № 3. — P. 665–670.
- Skerka C. A regulatory element in the human interleukin 2 gene promoter is a binding site for the zinc finger proteins Sp1 and EGR-1/C. Skerka, E. L. Decker, P. F. Zipfel//J. Biol. Chem. — 1995. — Vol. 270. — P. 22500–22506.
- Wang C.C. Early growth response gene-1 expression in vascular smooth muscle cells effects of insulin and oxidant stress/C.C. Wang, G. Sharma, B. Draznin//Am. J. Hypertens. — 2006. — Vol. 19, № 4. — P. 366–372.

УДК 616.34-002-02+616.34:611.13/14

ЗМІНИ ТРАНСКРИПЦІЙНОЇ АКТИВНОСТІ РЕДОКС-ЧУТЛИВОГО ФАКТОРУ РОСТУ РАНЬОЇ ВІДПОВІДІ (EGR-1) В ПАТОГЕНЕЗІ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШЕЧНИКА

Толстанова Г. М.

Резюме. Розвиток йодоацетамід-викликаного виразкового коліту у щурів асоціюється з активацією Erk1/2 MAP кінзального шляху трансдукції сигналу, збільшенням експресії протеїну Egr-1 та його транслокацією в ядро клітин слизової оболонки товстої кишки. Введен-

ня йодоацетаміду спричинювало збільшення ДНК-зв'язуючої активності Egr-1, а також його зв'язування з редокс-чутливими транскрипційними факторами PPAR, GAS/ISRE, USF-1, AP-2, NF-E1, NF-E2, NFkB, MEF-1, Мус-Max, PAR(DR5), E2F1, MRE, Sp1, TR слизової оболонки товстої кишки щурів.

Ключові слова: запальні захворювання кишечника, Egr-1, транскрипційний фактор.

УДК 616.34-002-02+616.34:611.13/14

ИЗМЕНЕНИЯ ТРАНСКРИПЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ РЕДОКС-ЧУСТВИТЕЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА РАННЕГО ОТВЕТА (EGR-1) В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Толстанова А. Н.

Резюме. Развитие йодоацетамид-вызванного язвенного колита у крыс ассоциируется с активацией Erk1/2 MAP киназного пути трансдукции сигнала, увеличением экспрессии белка Egr-1 и его транслокацией в ядро клеток слизистой оболочки толстой кишки. Также, повышается ДНК-связующая активность Egr-1 и его взаимодействие с редокс-чувствительными транскрипционными факторами PPAR, GAS/ISRE, USF-1, AP-2, NF-E1, NF-E2, NFkB, MEF-1, Мус-Max, PAR(DR5), E2F1, MRE, Sp1, TR.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, Egr-1, транскрипционный фактор.

UDC 616.34-002-02+616.34:611.13/14

CHANGES in TRANSCRIPTIONAL ACTIVITY of REDOX-SENSITIVE FACTOR EARLY GROWTH RESPONSE-1 (EGR-1) in the PATHOGENESIS of INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Tolstanova G. M.

Summary. Development of iodoacetamide-induced ulcerative colitis in rats was associated with Erk1/2 activation, increase Egr-1 expression and nuclear translocation in cells of colonic mucosa. DNA-binding activity of Egr-1 and its interaction with others redox-sensitive transcription factors (PPAR, GAS/ISRE, USF-1, AP-2, NF-E1, NF-E2, NFkB, MEF-1, Мус-Max, PAR(DR5), E2F1, MRE, Sp1, TR) were also increased.

Key words: inflammatory bowel disease, Egr-1, transcription factor.

Стаття надійшла 5.08.2010р.