

ДИА•М
современная лаборатория

www.dia-m.ru
заказ on-line

Фактор Роста Эндотелия Сосудов (VEGF, от англ. *Vascular endothelial growth factor*) является одним из ключевых регуляторов ангиогенеза. Наиболее важную роль в организме человека играет белок семейства VEGF, называемый VEGF-A. В данное семейство также входят плацентарный фактор роста (PlGF) и белки VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D. VEGF-A представляет собой гликопротеиновый гомодимер, 45кДа, и играет ключевую роль в хемотаксисе и дифференцировке ангиобластов, в пролиферации эндотелиоцитов (ЭК), в васкулогенезе и в перестройке сосудов. В результате альтернативного сплайсинга или протеолитического расщепления формируются 4 основные изоформы VEGF-A, состоящие из 121, 165, 189 или 206-ти аминокислотных остатков.

Достоверно установленным действием VEGF является ускорение роста эндотелиоцитов артерий, вен и лимфатических сосудов. VEGF индуцирует мощный ангиогенный ответ во множестве моделей *in vivo*. Кроме того, VEGF увеличивает проницаемость сосудов, и это свойство лежит в основе важной роли молекулы в воспалении и других патологических процессах. В данном контексте VEGF также индуцирует экспрессию эндотелием некоторых молекул адгезии, регулирующих адгезию лейкоцитов при воспалении. *In vitro* VEGF предотвращает апоптоз эндотелиоцитов, индуцируемый истощением сыворотки. VEGF также индуцирует экспрессию в эндотелиоцитах антиапоптотического белка BCL2. Зависимость от VEGF была показана на эндотелиоцитах вновь образованных, но незрелых сосудов опухолей. Следует подчеркнуть, что хотя эндотелиальные клетки являются главными мишенями VEGF, в ходе нескольких исследований были показаны также его эффекты на митотическую активность/выживаемость некоторых неэндотелиальных клеточных типов, включая нейроны и опухолевые клетки.

VEGFs-сигнализация осуществляется через рецепторные тирозинкиназы VEGFR, наиболее значимой из которых является VEGFR-2 (Flk-1/KDR). VEGF-A, связываясь с VEGFR-2, вызывает димеризацию и аутофосфорилирование тирозинкиназных остатков. Активация фосфолипазы C и последующий запуск MAPK-киназного каскада лежит в основе формирования новых сосудов. VEGFR-2 стимулирует фосфорилирование T-специфического белка-адаптора, который ассоциирован с цитоплазматической тирозинкиназой Src, регулирующей организацию актиновых фибрилл и миграцию эндотелиальных клеток в ответ на VEGF-A. Подобным образом, VEGF-A через активацию Src-зависимой малой ГТФазы Rac обеспечивает зависимое от p21-киназы фосфорилирование высококонсервативных тирозиновых остатков VE-кадгерина, что приводит к его интернализации и разъединению ЭК, ведущему к увеличению проницаемости эндотелия. Кроме того, связывание VEGF-A с VEGFR-2 активирует путь фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) с последующим увеличением уровня экспрессии антиапоптотических белков, например, Bcl-2, и снижением активности проапоптотических белков, таких, как каспаза-3.

Нарушение баланса между стимуляторами и ингибиторами роста сосудов и, как следствие, чрезмерный или недостаточный ангиогенез, играет серьезную роль в

патогенезе многочисленных заболеваний. Избыточный ангиогенез сопровождает злокачественные опухоли, воспалительные заболевания и поражения глаз. Вносит свой вклад в течение таких патологий, как астма, цирроз, эндометриоз, ожирение, СПИД, диабет, аутоиммунные заболевания и т.д. Ряд других патологий - ишемия сердца, инсульт, язвенные поражения, нейродегенерации - характеризуется недостаточным ангиогенезом, слабым снабжением поражённых тканей кровью. Понимание основных механизмов ангиогенеза в норме и его нарушений при конкретных болезнях лежит в основе выработки успешной терапии различных заболеваний.

Использованная литература:

Adams RH, Alitalo K. // Nat. Rev. Mol. Cel. Biol.(2007). 8: 464.

Carmeliet P., Jain R.K. // Nature (2011). 473 (7347): 298-307.

Carmeliet P. // Nature Rev Genet (2003). 4: 710.

Chimenti I, et al.// Circ. Res. (2010). 106: 971.

Chung AS, Ferrara N. // Annu Rev Cell Dev Biol. (2011). 27: 563.

Gavard J, Gutkind JS. // Nat. Cell Biol. (2006). 8: 1223.

Matsumoto T, et al. // EMBO J. (2005). 24: 2342.

Taimen Z, et al. // Nat Rev Cardiol. (2013). 10 (9): 519.

Dvorak H.F. // J.Clin.Oncol. (2002). 20: 4368

000 «Диаэм»

Москва

ул. Магаданская, д. 7, к. 3 ■ тел./факс: (495) 745-0508 ■ sales@dia-m.ru

www.dia-m.ru

С.-Петербург
+7 (812) 372-6040
spb@dia-m.ru

Новосибирск
+7(383) 328-0048
nsk@dia-m.ru

Воронеж
+7 (473) 232-4412
vrn@dia-m.ru

Йошкар-Ола
+7 (927) 880-3676
nba@dia-m.ru

Красноярск
+7(923) 303-0152
krsk@dia-m.ru

Казань
+7(843) 210-2080
kazan@dia-m.ru

Ростов-на-Дону
+7 (863) 303-5500
rnd@dia-m.ru

Екатеринбург
+7 (912) 658-7606
ekb@dia-m.ru

Кемерово
+7 (923) 158-6753
kemerovo@dia-m.ru

Армения
+7 (094) 01-0173
armenia@dia-m.ru

