

НАУКОВІ ОГЛЯДИ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(1)-34

УДК: 577. 161. 2: 575. 113

СТРУКТУРА РЕЦЕПТОРА ВІТАМІНУ D ТА ЙОГО ГЕНОМНІ РЕГУЛЯТОРНІ ФУНКЦІЇ

Яковлева О.О., Дорошкевич І.О., Ніколова О.М.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: dr_yakovleva@meta.ua

Статтю отримано 05 грудня 2019 р.; прийнято до друку 09 січня 2020 р.

Анотація. Дослідження останніх років свідчать про порушення статусу вітаміну D в усьому світі, названому пандемією дефіциту вітаміну D. В оглядовій статті, за матеріалами вітчизняних і міжнародних публікацій (2000-2017 рр.), представлені результати нових досліджень з розшифровки молекулярних механізмів метаболізму і структури рецептора вітаміну D (VDR), який містить 5 функціональних доменів (A, B, C, D, E), з різними завданнями. Завдяки цьому, взаємодія VDR здійснюється як з вітаміном D, упакованим у рецептор, так і з внутрішньоядерними геномними ДНК. Рецептор VDR представлений у більшості клітин організму, що відображає його біологічне значення. Спектри взаємодії комплексу рецептор/вітамін D стосуються специфічних асоційованих реакцій з різними функціонально значущими системами білків: забезпечують енергетичний обмін у мітохондріях, активність ферментів окисно-відновних реакцій, деградацію відпрацьованих білків, імунний захист і, значно меншою мірою - вплив на кальцевий гомеостаз у кістках. Очевидно, що ці нові регуляторні впливи вітаміну доповнюють його фізіологічну роль на більш високому рівні дії. Тож не дивно, що клінічні дослідження відображають зв'язок різного рівня оптимального забезпечення вітаміном з поширеними хворобами в кардіології, неврології, ендокринології. Отримані висновки свідчать про досить важливий вплив вітаміну D у підтримці життєдіяльності організму. Перспективи продовження цього напрямку досліджень можуть забезпечити більш глибоке розуміння як участі дефіциту вітаміну D в ряді патологічних станів, за умов варіабельного генетичного поліморфізму його рецептора, так і про протекторні можливості вітаміну D для корекції цих патогенетичних ланок порушень.

Ключові слова: вітамін D, рецептор VDR.

Серед методології наукового прогресу, за філософськими категоріями, можливі два варіанти - від цілісного до поодинокого, або, навпаки, від поодинокого до загального. Історичний погляд на розуміння ролі вітаміну D в природі як раз складався від одиничного, тобто його фізіологічний вплив був обмежений лише кістковою системою [8]. Однак за останні роки ця регуляція залишається надто незначною частинкою в широкому спектрі плейотропних можливостей вітаміну [8]. З одного боку, очевидно, що спостерігається значне підвищення наукового інтересу до вивчення вітаміну D та його метаболізму, у зв'язку з поширенням D-вітамінної недостатності в світі, особливо у дітей [1]. У International Osteoporosis Foundation, на основі епідеміологічних даних, було створено світову карту забезпеченості вітаміном D і доведено, що тільки 11,9% населення мали рекомендовані експертами рівні 25-гідроксिवітаміну D - 25(OH)D₃ [5, 6, 14], що дало змогу констатувати пандемію D-дефіциту і пропонувати регламентуючі протоколи [14].

З іншого боку, епідеміологічні, клінічні та експериментальні дослідження свідчать про тісний взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D₃ та підвищеним ризиком розвитку злоякісних новоутворень, аутоімунних, серцево-судинних, психічних захворювань, ожиріння, остеопорозу та цукрового діабету, розсіяного склерозу, неврологічних порушень тощо. Тому вітамін D розглядають як біомаркер здоров'я людини протягом усього життя, так як і фактор його довготривалості [1, 2, 3]. Тобто, накопичення сучасної інформації дозволяє значно поширити уявлення відносно механізмів протекторних

та регуляторних властивостей вітаміну D [8].

За попередніми відомими класичними даними, вітамін D (холекальциферол) є регулятором процесу ремоделювання кісткової тканини, а його недостатність вважається одним із провідних чинників розвитку та остеопорозу (особливо при тривалій дії глюкокортикоїдів). Біомаркером забезпеченості організму вітаміном D є вміст 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові, який в нормі знаходиться в оптимальних межах 75-125 нмоль/л (30-50 нг/мл), додатково визначають ще субоптимальний та дефіцитний стани. Кальцидіол 25(OH)D₃ є попередником утворення гормональної форми - 1,25-дигідроксिवітаміну D - 1,25-(OH)₂D₃ з достатньо вивченими класичними ефектами, пов'язаними з регулюванням кальцевого гомеостазу [6, 8].

Проте наявність практично у всіх клітинах тканин організму рецепторів вітаміну D (VDR), що функціонують як ліганд-активовані транскрипційні фактори, та експресії мікросомальної 25(OH)D-1α-гідроксилази в печінці (CYP27B1), яка забезпечує гідроксилювання 25(OH)D₃ з утворенням 1,25-(OH)₂D₃ в нирках (кальцитриол), - все це обґрунтовує множинні регуляторні ефекти: контроль проліферації та диференціювання клітин, імунної відповіді, ангіогенезу та апоптозу [13, 16]. На сьогодні встановлено, що відповідь на зв'язування 1,25-(OH)₂D₃ з VDR є тканинно специфічною [2].

Ген рецептора VDR локалізований на короткому плечі 12 хромосоми (12p12-q14), також є членом надсімейства ядерних рецепторів (NR) і регулюючим фактором транскрипції, називається NR111 або ядерним

рецептором підсімейства 1, I група та член 1. Таким чином забезпечуються геномні механізми ефективності вітаміну D [13, 16]. VDR є високоафінним рецептором низької ємності, визначається в більшості тканин людини. Але для деяких клітини характерно зменшення або відсутність VDR, включаючи клітини червоної крові, зрілі серцеві та скелетні м'язи, клітини мозочка, волокна Пуркінє [21].

Метаболізм вітаміну D. Каскади синтезу різних метаболітів вітаміну D підтверджують неоднорідні реакції його дії в організмі. Ендогенно утворений або екзогенний вітамін D3 та його метаболіти циркулюють у крові у комплексі з вітамін D-зв'язуючим протеїном (VDBP) [23]. Окрім транспортної функції, VDBP також виконує роль депо вітаміну D і буфера для запобігання занадто швидкому його надходженню до клітин-мішеней. Гормонально активні метаболіти вітаміну D3 проявляють свій фізіологічний ефект подібно до дії стероїдних гормонів за наступною узагальненою схемою:

1) 1,25-(OH)₂-D3 проникає у клітину-мішень і зв'язується з вільними цитоплазматичними рецепторами VDR;

2) утворений комплекс 1,25-(OH)₂-D3/VDR проникає до ядра клітини, де зв'язується з X-рецептором ретиноевої кислоти (RXR) [4]. Гетеродимерний комплекс 1,25-(OH)₂-D3-VDR/RXR із залученням різних коактиваторів та корепресорів взаємодіє зі специфічними послідовностями - "елементами відповіді на вітамін D" (VDRE) у проксимальних промоторах та дистальних регуляторних регіонах таргетних генів-мішеней. Коактиваторні комплекси протеїнів взаємодіють з C-кінцевим AF-2 доменом VDR [16, 20, 21, 22];

3) 1,25-(OH)₂-D3/VDR/RXR гетеродимер трансактивує гени-мішені шляхом зв'язування з двома прямими гексамерними повторами (A/G)(G/G/T)TCA у VDRE - гетеродимерний комплекс, що зв'язується з певною послідовністю, присутньою в ДНК. Геномний шлях передбачає експресію генів у тканинній специфіці, VDR також опосередковує 1,25-(OH)₂-D3-залежну транскрипцію шляхом зв'язування з негативними nVDREs (негативна відповідь вітаміну D) [23].

Проте механізми негативного регулювання через VDR є значно менш вивченими та можуть включати дію VDR в якості кофактора, який пригнічує експресію генів, через взаємодію з іншими транскрипційними факторами без прямого зв'язування з ДНК [22, 23].

Комплексна біологічна активність 1,25-(OH)₂-D3 опосередковується не тільки геномною дією через VDR, але й здатністю взаємодіяти з мембранно-асоційованими сигнальними шляхами, модулювати плинність мембран та активність ензимів (негеномний вплив) [13]. На геномному рівні фізіологічна дія вітаміну D3 реалізується через високоспецифічний VDR, в родині ядерних рецепторів, підродини рецепторів гормонів щитовидної залози і ретиноевої кислоти [16].

Структура VDR та його домени. Рецептор VDR - за структурою протеїн з 427 амінокислотних залишків, з молекулярною масою 72-80 кДа, що має класичну домєнну структуру (рис. 1) [2, 18]:

1) аміно-кінець є змінної довжини і містить трансактиваційний домен (AF-1) та ДНК-зв'язувальний домен (DBD), з двома мотивами типу цинкових пальців, які

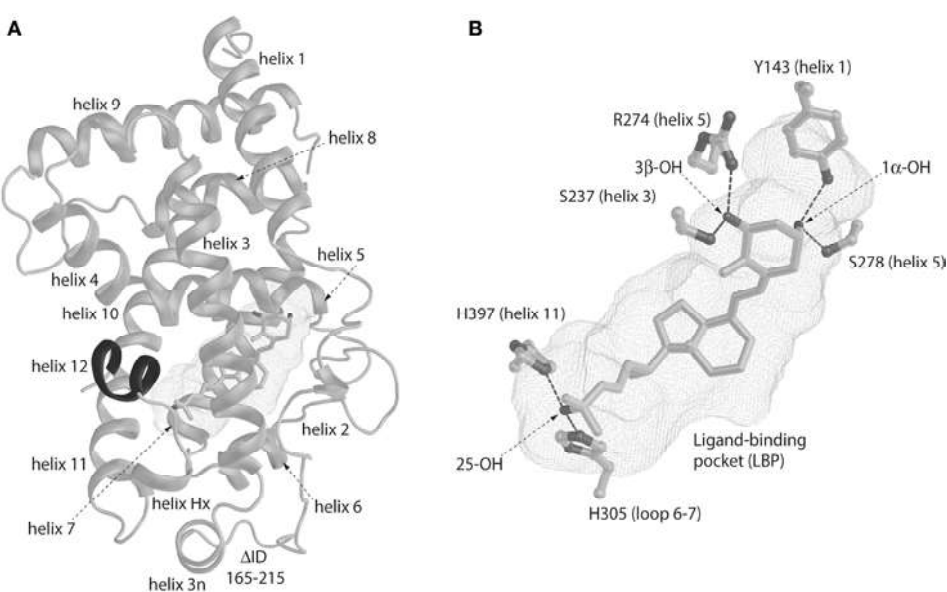


Рис. 1. Загальний вигляд VDR.

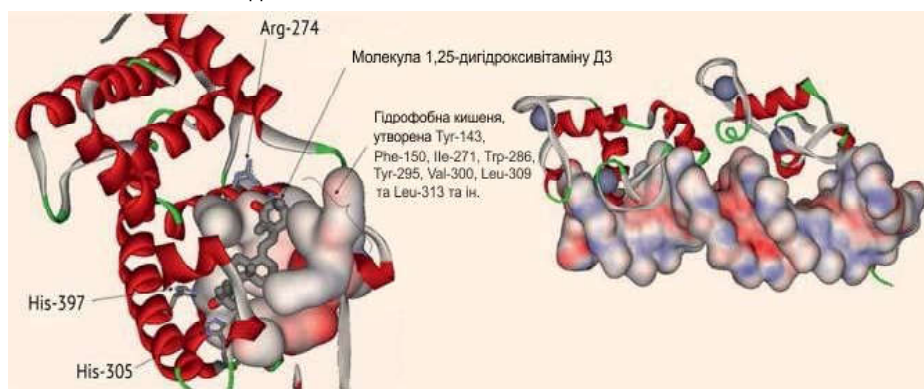


Рис. 2. Просторова структура VDR.

відповідають за протеїн-ДНК взаємодію [7, 12, 17];

2) карбокси-кінець містить ліганд-зв'язувальний домен (LBD) та AF-2 домен. С-кінець складається з 12 α -спіралей, амінокислотні залишки яких утворюють динамічну ліганд-зв'язувальну кишеню. Взаємодія VDR з 1,25-(ОН) $_2$ -D $_3$ веде до утворення двох поверхонь для зв'язування, одна з яких полегшує взаємодію з гетеродимерним партнером, необхідним для зв'язування специфічної ДНК, а інша має важливе значення для залучення корегуляторного комплексу, необхідного для модулювання експресії генів [20];

3) шарнірний неструктурований регіон, що зв'язує обидва - центральний ДНК-зв'язуючий домен (DBD) та ліганд-зв'язуючий домен (LBD) (рис. 2) [22].

Між тим, показана здатність VDR функціонувати за відсутності 1,25-(ОН) $_2$ -D $_3$, зв'язуючи інші ліпофільні ліганди, такі як токотрієнол, літохолева кислота та поліненасичені жирні кислоти, хоча і з низькою афінністю [18].

Разом з фарнезоїдним X рецептором (FXR) та прегнановим X рецептором (PXR), VDR належить до числа ядерних рецепторів, що можуть активізуватися жовчаними кислотами та відіграють роль у регулюванні гепатобіліарного гомеостазу та секреції жовчі [9]. В епітеліальних клітинах жовчних проток активування VDR жовчаними кислотами або вітаміном D індукуює експресію антимікробного пептиду кателіцидіну, сприяючи підтриманню вродженого імунітету [9], а також може впливати на печінковий холестаз [11].

Отже, структура VDR уточнена і відповідає наступним результатам: він містить п'ять функціональних доменів, включаючи:

1) Домени А і В - це найкоротші домени, що містять 20 амінокислот;

2) Домен С (домен, що зв'язує ДНК або DBD), має два мотиви Zn. Дві альфа-спіралі виявляються на карбокси-кінці кожного пальця Zn (а саме спіралі А і В, які являють собою місце розпізнавання ДНК та фосфатні зв'язування відповідно) [19];

3) Гнучкий шар D-домени присутній між С і Е доменими, які мають можливість зміни структурної конформації після зв'язування ліганду VDR;

4) Домен Е (ліганд-зв'язуючий домен або LBD) складається з 12 альфа-спіралей, разом з 3 короткими бета-ланцюгами, організованих таким чином, що вони утворюють тривимірне зв'язування гормону в кишені, до яких додається вітамін D $_3$ [22].

Дія вітаміну D/VDR. Отже, геномні ефекти сприяють тому, що вітамін D $_3$ реалізує свої плейотропні впливи саме геномними шляхами, опосередковує їх при зв'язуванні з внутрішньоклітинним ядерним коефіцієнтом транскрипції і формує їх через VDR [13]. Негеномні ефекти вітаміну D також називають швидкими діями, вони викликані взаємодією 25-(ОН) $_2$ -D $_3$ з мембранами та здійснюють свої біологічні ефекти за допомогою внутрішньоклітинних шляхів сигналізації [2].

Очевидно, що уточнення взаємодії між VDR та вітаміном D достатньо складне, тому, за даними О.А. Громової з співав. (2016), був проведений біоінформаційний аналіз, в результаті якого встановлено розташування 25343 сайтів зв'язування молекули рецептора VDR в геномі людини [2]. Причому 6925 сайтів зв'язування рецептора VDR були розташовані поблизу 2727 генів, з яких 2441 ген був анотований (тобто були відомі біологічні ролі цього гена і відповідного йому білка). Середня відстань сайту зв'язування VDR від початку кодувальної області гена (перший кодон білка) складала 532 \pm 424 нуклеотида. Тому, значна кількість встановлених сайтів зв'язування VDR розташовується в межах відомих промоторів генів (менше 1000 нуклеотидів від точки початку транскрипції) і, отже, впливають на процес ініціації генної експресії при взаємодії з рецептором VDR.

Аналіз внутрішньоклітинної "адресації" білків, експресія генів яких регулюється рецептором VDR, свідчить, що вітамін D переважно стимулює експресію внутрішньоядерних білків, які взаємодіють з геномом ДНК і беруть участь в підтримці стабільності геному, ініціації генної експресії і синтезу білка. Автори вважають, що вітамін D - один з ключових чинників підтримки стабільності генома, тому при дефіциті вітаміну D буде порушуватися експресія всіх генів людини [2].

Специфічно асоційовані білки VDR. Результати повногеномного аналізу цього дослідження [2] дозволили з'ясувати специфічну взаємодію рецептора з генами, експресія яких регулюється рецептором VDR, вони показали, що із впливом рецептора VDR на експресію геному людини специфічно асоційовані білки 6 відомих груп (табл. 1):

1) білки типу "цинковий палець" (залучені в процеси генної експресії);

2) мітохондріальні білки;

3) НАД-дегідрогенази (окислювально-відновні процеси);

4) убіквітин-регульовані білки (необхідні для контролюваної деградації відпрацьованих білків на спеціальному клітинному механізмі - в протеасомах);

5) інтерлейкіни (регулятори імунітету і процесів запалення);

6) білки гомеостазу кальцію.

Властивості цих груп білків відрізняються залежно від притаманних їм функцій та ілюструють наступну розповсюдженість за відносною частотою (табл. 1) [2]. Очевидно, що їх значення розширює уявлення про різні варіанти регуляторних впливів вітаміну D.

Більш детальні особливості цих білків можуть бути уточнені наступними поясненнями.

Домени цинкового пальця (Znf) - відносно невеликі білкові мотиви, що містять кілька виразних палецподібних виступів, які з'єднуються з цільовою молекулою. Деякі з цих доменів зв'язують цинк, але деякі - ні, хоча здатні зв'язувати інші метали, залізо, або й не ме-

Таблиця 1. Групи конкретних білків, специфічно асоційовані з регуляцією експресії генів за допомогою рецептора VDR (за О.А. Громовою, І.Ю. Торшиным, В.Б. Спиричевым, 2016).

Група білків	v1	v0	О.Ш.	P(χ^2)
Білки типу "цинковий палець"	0,054	0,032	1,67	10-38
Мітохондріальні білки	0,027	0,014	1,94	2 x 10-22
НАД дегідрогенази	0,016	0,011	1,46	2 x 10-7
Убіквітин-регульовані білки протеасомнадеградація	0,011	0,008	1,47	2 x 10-5
Інтерлейкіни	0,004	0,003	1,45	0,044
Білки гомеостазу кальцію	0,013	0,004	3,14	2 x 10-21

Примітки: v1 - частота зустрічі у вибірці VDR-регульованих білків, v0 - загальна частота народження в геномі, О.Ш. - відношення шансів ($v1/v0$), P(χ^2) - достовірність асоціації.

тали. Домени Znf часто зустрічаються у скупченнях, де "пальці" можуть мати різну специфіку зв'язування. З моменту їх відкриття модулі цих структур взаємодії виявилися усюдисущими в біологічному світі, вони наявні у 3% генів людського геному. Цинкові пальці стали надзвичайно корисними в розробці різних терапевтичних та дослідницьких можливостей. "Інженерні" особливості цинкових пальців, які мають спорідненість до певної послідовності, стають сферою сучасних активних досліджень, а нуклеази цинкового пальця та фактори транскрипції з цинковим пальцем є двома найважливішими застосуваннями, тому мають бути реалізовані на сьогоднішній день [7, 12, 17, 19].

Мітохондріальні білки. Відомо, що переважна більшість білків мітохондрій синтезується на рибосомному апараті клітини. Мітохондрії містять і власний набір генів, транскрипти яких забезпечують мітохондріальний апарат білкового синтезу та формування структури реплікативного апарату мітохондрій, оскільки ДНК мітохондрій реплікуються незалежно від ядерної ДНК. Структура багатьох мітохондріальних геномів розшифрована, створено їх генетичні карти, які дають уяву про локалізацію окремих генів. Подібні за нуклеотидним складом ділянки ДНК в мітохондріальних геномах різних видів організмів виконують специфічні функції.

Набір генів мітохондрій людини локалізований на кільцевій молекулі ДНК, яка містить важкий (H) та легкий (L) ланцюги. Гени мітохондріальної ДНК людини несуть інформацію про первинну структуру 13 білків, всі види тРНК та два види рРНК. Майже 60% генів мітохондріальної ДНК кодують компоненти НАД-дегідрогеназного комплексу, білкові субодиниці АТФ-синтетази, цитохромоксидази та цитохрому "с". Практично всі ці гени, крім одного, а також гени двох рРНК та шести тРНК локалізовані на H-84 ланцюгу ДНК, гени решти тРНК і одного білка відповідно знаходяться на L-ланцюгу. В геномі мітохондрій людини практично відсутні некодуючі послідовності нуклеотидів, а кодуючі - тісно прилягають одні до одних. Інколи вони можуть перекриватися, що характерно для генів тРНК (ізолейцин), тРНК (глутамін), а також окремих субодиниць АТФ-синтетази. Кількість

регуляторних ділянок на структурі мітохондріального геному людини незначна, міжгенні ділянки містять від 3 до 25 нуклеотидних пар [2]. Взаємодія рецептора вітаміна D з експресією цих білків безумовно впливає на енергетичний метаболізм клітин та всього організму.

Нікотинамідаденіндинуклеотид - дегідрогенази.

Як відомо з класичної біохімії, нікотинамідаденіндинуклеотид (НАД, NAD) - кофермент, присутній у всіх живих клітинах. НАД є динуклеотидом і складається з двох нуклеотидів, з'єднаних своїми фосфатними групами. Один з нуклеотидів в якості азотистого залишку містить аденін, інший - нікотинамід. НАД в клітинах існує в двох формах: окисненій (NAD⁺, NADox) і відновленій (NADH, NADred) [25]. У метаболізмі НАД задіяний в окисно-відновних реакціях, переносячи електрони з однієї реакції в іншу. Його окиснена форма (NAD⁺) є окислювачем і забирає електрони від іншої молекули, відновлюючись в NADH, який далі служить відновником і віддає електрони. Такі реакції перенесення електронів є основною сферою дії НАД. В живих організмах НАД синтезується *de novo* з амінокислот аспартату або триптофану. Кофермент NAD⁺ також витрачається в реакціях переносу ADP-рибозних залишків. Наприклад, ферменти ADP-рибозилтрансферази (аденозин дифосфоририбозна трансфераза) приєднують свій ADP-рибозний залишок до білків при посттрансляційній модифікації, так зване ADP-рибозилування, воно включає приєднання єдиного ADP-рибозного залишку (моноADP-рибозилування) або перенесення ADP-рибозних залишків на білки з утворенням довгих ланцюгів з цих залишків (поліADP-рибозилування).

НАД-залежні дегідрогенази каталізують окиснювальні-відновні реакції на шляхах метаболізму - гліколізу, циклу Кребса, β -окиснення жирних кислот, дихального ланцюга мітохондрій та ін. НАД є головним джерелом електронів для ланцюга їх переносу. НАДФ використовується головним чином у процесах відновлювального синтезу (у синтезі жирних кислот і стероїдів) [25]. Зрозуміло, що придатність вітаміну D через стимульовані його рецептором описані реакції край важливі для життєдіяльності [10].

Убіквітин (з англ. *Ubiquitous* - "присутній всюди") - високо консервативний малий регуляторний білок, у великій кількості присутній у всіх клітинах еукаріот, здатний формувати ковалентні зв'язки з іншими білками, де полімеризується з утворенням ізопептидних зв'язків, групи з кількох молекул убіквітину. Ця реакція називається убіквітинуванням, форма посттрансляційної модифікації білків. Головним завданням убіквітинування є направлення білків до протеасоми для деградації, воно також контролює функцію та внутрішньоклітинну локалізацію багатьох білків [24].

Фізіологічне значення цих реакцій зрозуміло: клітинам необхідний механізм деградації білків, що вже виконали свою функцію і стають непотрібними. Подальша присутність їх у клітині може їй нашкодити, крім того, потрібні амінокислоти для синтезу інших білків, а пере-

вантаження цитоплазми поліпептидами може індукувати апоптоз. Довгий час внутрішньоклітинний протеоліз вважали неспецифічним процесом, саме тому відкриття убівітин-залежного протеолізу стало справжнім "проривом" у цій галузі. Серед субстратів специфічного протеолізу є регулятори клітинного циклу, компоненти різних сигнальних шляхів, мутантні білки, а також білки, пошкоджені посттрансляційно. Раніше вважали, що такий протеоліз може мати місце лише для білків цитоплазми та, можливо, ядра [24]. Тепер стало зрозуміло: ця система працює і для білків, зв'язаних з мембранами, білків, що секретуються (для цього потрібне зворотне переміщення білка у клітину); система внутрішньоклітинного протеолізу задіяна в процесах проліферації, диференціації клітин, реакціях на стрес, патогенезі неоплазії, репарації ДНК. Дефекти у цій складній системі можуть бути причиною порушень метаболізму, розвитку раку та нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Паркінсона.

Інтерлейкіни (IL) - відома група розчинних пептидів, з функціями імунорегуляторів локальної дії, їх виділено близько тридцяти окремих типів, які різняться за структурою, фізико-хімічними властивостями та спектром біологічної активності. Розрізняють запальні та прозапальні IL. "Специфічність" асоціації інтерлейкінів з рецептором VDR означає, що зміна рівнів експресії цих білків є одним зі специфічних ефектів впливу саме вітаміну D. Через ці впливи вітамін D здатний контролювати рівні імунного захисту та запальні реакції [2].

Білки гомеостазу кальцію. Важливо, що білки гомеостазу кальцію, з якими за звичай саме і асоціюються ефекти вітаміну D, займають незначну долю серед згаданих рецепторних впливів на 2727 генів людини, тобто з них лише 36 генів реально кодують ці білки [2]. Але слід привести ці відомі дані, які ілюструють реальну взаємодію рецептор-вітамінного комплексу на регуляцію функціонального статусу кісткової системи.

Паратгормон (паратиреоїдний гормон) - синтезується в головних і ацидофільних клітинах паращитовидних залоз. За хімічною природою - простий білок ($M_r = 9,5$ кД), має один поліпептидний ланцюг, з 84 амінокислотних залишків. Паратгормон синтезується на рибосомах у формі препаратгормону (115 амінокислотних залишків), надалі підлягає процесингу в ендоплазматичному ретикулумі та апараті Гольджі з утворенням спочатку пропаратгормону (90 амінокислотних залишків), а потім - паратгормону.

Кальцитріол - сполука гормонального типу дії, утворюється в організмі, в нирках з біологічного попередника, яким в організмі людини та вищих тварин є жиророзчинний вітамін D₃. Кальцитріол є єдиною природною фізіологічно активною сполукою, ефект якої полягає в транспортуванні Ca²⁺ проти концентраційного градієнта, що існує на мембрані еритроцитів; тим самим кальцитріол підтримує фізіологічні концентрації кальцію і фосфатів у плазмі крові, забезпечує нормальну будову кісткової

тканини. У цитозолі клітин кишечника кальцитріол сполучається з білковим рецептором (M_r близько 9-10 кД), який у комплексі з кальцитріолом транслюкується в ядро, де, взаємодіючи з ядерним хроматином, активує експресію генів, що контролюють синтез Ca-зв'язуючих білків.

Кальцитонін - гормон, який синтезується в парафолікулярних (С-клітинах) щитовидної залози. Це поліпептид (M_r 3 кД), складається з 32 амінокислотних залишків і синтезується у вигляді препрокальцитоніну (Mm - близько 13 кД), який у результаті посттрансляційного процесингу послідовно перетворюється на прокальцитонін і кальцитонін.

На відміну від обох паратгормону та кальцитріолу, кальцитонін є гормоном гіпокальціємічної дії, зменшує концентрацію в плазмі крові Ca²⁺ та неорганічних фосфатів. Механізм дії кальцитоніну: пригнічення функції остеокластів та зменшення їх утворення з клітин попередників; у результаті цих клітинних ефектів резорбція як органічної, так і неорганічної складової кісткового матриксу гальмуються, що призводить до зменшення надходження в кров кальцію та фосфатів. Фізіологічним стимулятором секреції кальцитоніну є зростання концентрації Ca²⁺ в плазмі крові.

Тобто, ефекторна функція кісток, кишечника та нирок відносно обміну та гомеостазу кальцію є об'єктом гуморального контролю з боку трьох фізіологічно активних сполук, які стають головними регуляторами кальцієвого балансу в організмі: паратгормону, кальцитріолу (вітаміну D₃) та кальцитоніну [15].

У той же час необхідно додати, що представлена структура рецептора не гарантує ефективної корекції статусу вітаміну D, в умовах при можливій його недостатності. Слід враховувати, що існуючий генетичний поліморфізм рецептора може значно змінювати його активність і створювати вітамінну недостатність навіть при адекватному забезпеченні організму вітаміном. За загальною номенклатурою, відомий поліморфізм алелів в структурі рецептора має наступні варіанти ізоформ: Aa1 (Aa) - rs 7975232, Taq1 (Tt) - rs 731236, Bsm1 (Bb) - rs 1544410 та Fok1 (Ff) - rs 2228570. Окремі дослідження в світі в різних країнах (Китай, Бразилія, Пакистан, Єгипет, Туреччина, США та інші) свідчать: існує значна варіабельність генетичних змін при окремих нозологічних формах [26]. Це визначає, що розуміння біології вітаміну D стає ще більш складним та перспективним для майбутніх досліджень.

Представлені інформаційні дані щодо взаємодії рецепторного комплексу вітаміну D з важливими метаболічними регуляторними шляхами реально підтверджують широкий спектр його ефектів для оптимального гомеостатичного балансу в організмі.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Сучасні результати наукових досліджень свідчать про генетичні механізми впливу вітаміну D на фізіологічні системи організму і опосередковану участь його в пато-

генезі різних хвороб.

2. На сьогодні є найбільш вивченими механізмами взаємодії VDR з білками гомеостазу кальцію, але як показують останні дослідження, частота зустрічей інших видів білків, що специфічно регулюються рецептором вітаміну D, є значно вищою. Ці аспекти можуть виступа-

ти причиною різних біологічних ефектів вітаміну D у фізіологічних та патогенетичних ланках.

Майбутні перспективні детальні дослідження дозволять підтвердити та деталізувати молекулярні механізми взаємодії VDR зі специфічними білками, що розширить можливості патогенетичної цільової терапії.

Список посилань

1. Громова, О. А., Торшин, И. Ю., Лиманова, О. А., Гришина, Т. Р., & Громов, А. Н. (2014). Обеспеченность витамином D и метаболические нарушения: систематический анализ фундаментальных и доказательных исследований по проблеме избыточной массы тела и сахарного диабета. *Фарматека*, 20, 27-38.
2. Громова, О. А., Торшин, И. Ю., & Спиричев, В. Б. (2016). Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии. *Медицинский совет*, 1 (1), 12-21. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-12-21>.
3. Зелінська, Н. Б. (2017). Вітамін D. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*, 3 (59), 100-102. DOI: 10.24026/1818-1384.
4. Barsony, J. H., Editio, M. F., & Humana, E. D. (2010). VDR and RXR Subcellular Trafficking. In Vitamin D Physiology. Molecular Biology, and Clinical Applications. *Press of Springer Science*, 153-173.
5. Bendik, I., Friedel, A., Roos, F. F., Weber, P., & Eggersdorfer, M. (2014). Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health. *Front. Physiol.*, 5, 248-255. doi: 10.3389/fphys.2014.00248.
6. Bouillon, R., Van Schoor, N. M., Gielen, E., Boonen, S., Mathieu, C., & Vanderschueren, D. (2013). Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J. Clin. Endocrinol.*, 98 (8), 1283-304. doi: 10.1210/jc.2013-1195.
7. Brown, R. S. (2016). Zinc finger proteins: getting a grip on RNA. *Current Opinion in Structural Biology*, 15 (1), 94-98. ISSN 0959-440X. doi:10.1016/j.sbi.2005.01.006.
8. Caprio, M., Infante, M., Calanchini, M., Mammi, C., & Fabbri, A. (2017). Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskelletal effects. *Eat Weight Disord.*, 22 (1), 27-41. doi: 10.1007/s40519-016-0312-6.
9. D'Aldebert, E., Biyeyeme, Bi Mve M.-J., Mergey, M., Wendum, D., Firrincieli, D., ... Chignard, N. (2009). Bile salts control the antimicrobial peptide cathelicidin through nuclear receptors in the human biliary epithelium. *Gastroenterology*, 136 (4), 1435-1443. doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.040.
10. Ellison, T. I., Dowd, D. R., & MacDonald, P. N. (2005). Calmodulin-dependent kinase IV stimulates vitamin D receptor-mediated transcription. *Molecular Endocrinology*, 19 (9), 2309-2319. doi: 10.1210/me.2004-0382.
11. Halilbasic, E., Baghdasaryan, A., & Trauner, M. (2013). Nuclear receptors as drug targets in cholestatic liver diseases. *Clin. Liver Dis.*, 17 (2), 1-189. doi: 10.1016/j.cld.2012.12.001.
12. Hall, T. M. (2005). Multiple modes of RNA recognition by zinc finger proteins. *Current Opinion in Structural Biology*, 15 (3), 367-373. doi:10.1016/j.sbi.2005.04.004.
13. Haussler, M. R., Jurutka, P. W., Mizwicki, M., & Norman, A. W. (2011). Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1-alpha,25(OH)(2)vitamin D(3): genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 25 (4), 543-559. doi: 10.1016/j.beem.2011.05.010.
14. Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., ... Weaver, C. M. (2011). Evaluation treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 96 (7), 1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
15. Imai, Y., Youn, M.-Y., Inoue, K., Takada, I., Kouzmenko, A., & Kato, S. (2013). Nuclear receptors in bone physiology and diseases. *Physiol. Rev.*, 93 (2), 481-523. doi: 10.1152/physrev.00008.2012.
16. Jurutka, P. W., Whitfield, G. K., Hsieh, J.-C., Thompson, P. D., Haussler, C. A., & Haussler, M. R. (2001). Molecular nature of the vitamin D receptor and its role in regulation of gene expression. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2 (2), 203-216. doi: 10.1023/a:1010062929140.
17. Laity, J. H., Lee, B. M., & Wright, P. E. (2016). Zinc finger proteins: new insights into structural and functional diversity. *Current Opinion in Structural Biology*, 11 (1), 39-46. ISSN 0959-440X. doi:10.1016/S0959-440X(00)00167-6.
18. Maestro, M. A., Molnar F., Mourino A., & Carlberg C. (2016). Vitamin D receptor 2016: novel ligands and structural insights. *Expert Opin. Ther. Pat.*, 26 (11), 1291-1306. doi: 10.1080/13543776.2016.1216547.
19. Matthews, J. M., & Sunde, M. (2002). Zinc Fingers-Folds for Many Occasions. *IUBMB Life-2002*, 54 (6), 351-355. ISSN 1521-6551. doi:10.1080/15216540216035.
20. Orlov, I., Rochel, N., Moras, D., & Klaholz, B. P. (2012). Structure of the full human RXR/VDR nuclear receptor heterodimer complex with its DR3 target DNA. *The EMBO Journal*, 31 (2), 291-300. doi: 10.1038/emboj.2011.445.
21. Pike, J. W., Meyer, M. B., Lee, S.-M., Onal, M., & Benkusky, N. A. (2017). The vitamin D receptor: contemporary genomic approaches reveal new basic and translational insights. *J. Clin. Invest.*, 127 (4), 1146-1154. doi: 10.1172/JCI88887.
22. Rotkiewicz, P., Sicinska, W., Kolinski, A., & DeLuca, H. F. (2001). Model of three dimensional structure of vitamin D receptor and its binding mechanism with 1-alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Proteins*, 44 (3), 188-199. <https://doi.org/10.1002/prot.1084>.
23. Speeckaert, M., Huang, G., Delanghe J. R., & Taes Y. E. C. (2006). Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *Clin. Chim. Acta*, 372 (1-2), 33-42. doi: 10.1016/j.cca.2006.03.011.
24. Wilkinson, K. D. (2005). The discovery of ubiquitin-dependent proteolysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 102 (43), 15280-2. PMC 1266097. PMID 16230621. doi:10.1073/pnas.0504842102.
25. Ziegler, M. (2000). New functions of a long-known molecule. Emerging roles of NAD in cellular signaling. *European journal of biochemistry FEBS*, 267 (6), 1550-1564. doi: 10.1046/j.1432-1327.2000.01187.x.
26. Zhao, D. D., Yu, D. D., Ren, Q. Q., Dong, B., Zhao, F., & Sun, Y.-H. (2017). Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to childhood asthma: A meta-analysis. *Pediatr. Pulmonol.*, 52 (4), 423-429. doi: 10.1002/ppul.23548.

References

1. Gromova, O. A., Torshin, I. Yu., Limanova, O. A., Grishina, T. R., & Gromov, A. N. (2014). Obespechennost vitaminom D i metabolicheskie narusheniya: sistematicheskij analiz fundamentalnyh i dokazatelnyh issledovanij po probleme izbytochnoj massy tela i saharnogo diabeta [Vitamin D

- availability and metabolic disorders: a systematic analysis of fundamental and evidence-based studies on overweight and diabetes]. *Farmateka - Farmateka*, 20, 27-38.
2. Gromova, O. A., Torshin, I. Yu., & Spirichev, V. B. (2016). Polnogenomnyy analiz sajtov svyazyvaniya receptora vitamina D ukazyvaet na shirokij spektr potencialnyh primenenij vitamina D v terapii [A full genome analysis of vitamin D receptor binding sites indicates a wide range of potential uses for vitamin D in therapy]. *Medicinskij sovet - Medical Advice*, 1 (1), 12-21. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-12-21>.
 3. Zelinska, N. B. (2017). Vitamin D [Vitamin D]. *Klinichna endokrynolohiia ta endokrynna khirurhiia - Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, 3 (59), 100-102. DOI: 10.24026/1818-1384.
 4. Barsony, J. H., Editio, M. F., & Humana, E. D. (2010). VDR and RXR Subcellular Trafficking. In Vitamin D Physiology. Molecular Biology, and Clinical Applications. *Press of Springer Science*, 153-173.
 5. Bendik, I., Friedel, A., Roos, F. F., Weber, P., & Eggersdorfer, M. (2014). Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health. *Front. Physiol.*, 5, 248-255. doi: 10.3389/fphys.2014.00248.
 6. Bouillon, R., Van Schoor, N. M., Gielen, E., Boonen, S., Mathieu, C., & Vanderschueren, D. (2013). Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J. Clin. Endocrinol.*, 98 (8), 1283-304. doi: 10.1210/jc.2013-1195.
 7. Brown, R. S. (2016). Zinc finger proteins: getting a grip on RNA. *Current Opinion in Structural Biology*, 15 (1), 94-98. ISSN 0959-440X. doi:10.1016/j.sbi.2005.01.006.
 8. Caprio, M., Infante, M., Calanchini, M., Mammi, C., & Fabbri, A. (2017). Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskelatal effects. *Eat Weight Disord.*, 22 (1), 27-41. doi: 10.1007/s40519-016-0312-6.
 9. D'Aldebert, E., Biyeyeme, Bi Mve M.-J., Mergey, M., Wendum, D., Firrincieli, D., ... Chignard, N. (2009). Bile salts control the antimicrobial peptide cathelicidin through nuclear receptors in the human biliary epithelium. *Gastroenterology*, 136 (4), 1435-1443. doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.040.
 10. Ellison, T. I., Dowd, D. R., & MacDonald, P. N. (2005). Calmodulin-dependent kinase IV stimulates vitamin D receptor-mediated transcription. *Molecular Endocrinology*, 19 (9), 2309-2319. doi: 10.1210/me.2004-0382.
 11. Halilbasic, E., Baghdasaryan, A., & Trauner, M. (2013). Nuclear receptors as drug targets in cholestatic liver diseases. *Clin. Liver Dis.*, 17 (2), 1-189. doi: 10.1016/j.cld.2012.12.001.
 12. Hall, T. M. (2005). Multiple modes of RNA recognition by zinc finger proteins. *Current Opinion in Structural Biology*, 15 (3), 367-373. doi:10.1016/j.sbi.2005.04.004.
 13. Haussler, M. R., Jurutka, P. W., Mizwicki, M., & Norman, A. W. (2011). Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1- α ,25(OH) $_2$ vitamin D(3): genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 25 (4), 543-559. doi: 10.1016/j.beem.2011.05.010.
 14. Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., ... Weaver, C. M. (2011). Evaluation treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 96 (7), 1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
 15. Imai, Y., Youn, M.-Y., Inoue, K., Takada, I., Kouzmenko, A., & Kato, S. (2013). Nuclear receptors in bone physiology and diseases. *Physiol. Rev.*, 93 (2), 481-523. doi: 10.1152/physrev.00008.2012.
 16. Jurutka, P. W., Whitfield, G. K., Hsieh, J.-C., Thompson, P. D., Haussler, C. A., & Haussler, M. R. (2001). Molecular nature of the vitamin D receptor and its role in regulation of gene expression. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2 (2), 203-216. doi: 10.1023/a:1010062929140.
 17. Laity, J. H., Lee, Br. M., & Wright, P. E. (2016). Zinc finger proteins: new insights into structural and functional diversity. *Current Opinion in Structural Biology*, 11 (1), 39-46. ISSN 0959-440X. doi:10.1016/S0959-440X(00)00167-6.
 18. Maestro, M. A., Molnar F., Mourino A., & Carlberg C. (2016). Vitamin D receptor 2016: novel ligands and structural insights. *Expert Opin. Ther. Pat.*, 26 (11), 1291-1306. doi: 10.1080/13543776.2016.1216547.
 19. Matthews, J. M., & Sunde, M. (2002). Zinc Fingers-Folds for Many Occasions. *IUBMB Life-2002*, 54 (6), 351-355. ISSN 1521-6551. doi:10.1080/15216540216035.
 20. Orlov, I., Rochel, N., Moras, D., & Klaholz, B. P. (2012). Structure of the full human RXR/VDR nuclear receptor heterodimer complex with its DR3 target DNA. *The EMBO Journal*, 31 (2), 291-300. doi: 10.1038/emboj.2011.445.
 21. Pike, J. W., Meyer, M. B., Lee, S.-M., Onal, M., & Benkusky, N. A. (2017). The vitamin D receptor: contemporary genomic approaches reveal new basic and translational insights. *J. Clin. Invest.*, 127 (4), 1146-1154. doi: 10.1172/JCI88887.
 22. Rotkiewicz, P., Sicinska, W., Kolinski, A., & DeLuca, H. F. (2001). Model of three dimensional structure of vitamin D receptor and its binding mechanism with 1- α ,25-dihydroxyvitamin D3. *Proteins*, 44 (3), 188-199. <https://doi.org/10.1002/prot.1084>.
 23. Speeckaert, M., Huang, G., Delanghe J. R., & Taes Y. E. C. (2006). Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *Clin. Chim. Acta*, 372 (1-2), 33-42. doi: 10.1016/j.cca.2006.03.011.
 24. Wilkinson, K. D. (2005). The discovery of ubiquitin-dependent proteolysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 102 (43), 15280-2. PMC 1266097. PMID 16230621. doi:10.1073/pnas.0504842102.
 25. Ziegler, M. (2000). New functions of a long-known molecule. Emerging roles of NAD in cellular signaling. *European journal of biochemistry FEBS*, 267 (6), 1550-1564. doi: 10.1046/j.1432-1327.2000.01187.x.
 26. Zhao, D. D., Yu, D. D., Ren, Q. Q., Dong, B., Zhao, F., & Sun, Ye-H. (2017). Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to childhood asthma: A meta-analysis. *Pediatr. Pulmonol.*, 52 (4), 423-429. doi: 10.1002/ppul.23548.

СТРУКТУРА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D И ЕГО ГЕНОМНЫЕ РЕГУЛЯТОРНЫЕ ФУНКЦИИ

Яковлева О.А., Дорошкевич И.А., Ніколова О.М.

Аннотация. Исследования последних лет свидетельствуют о нарушении статуса витамина D во всем мире, названном пандемией дефицита витамина D. В обзорной статье, по материалам отечественных и международных публикаций (2000-2017 гг.), представлены результаты новых исследований по расшифровке молекулярных механизмов метаболизма и структуры рецептора витамина D (VDR), который содержит 5 функциональных доменов (A, B, C, D, E), с различными задачами. Благодаря этому, взаимодействие VDR осуществляется как с витамином D, упакованным в рецептор, так и с внутриядерными геномными ДНК. Рецептор VDR представлен в большинстве клеток организма, что отражает его биологическое значение. Спектры взаимодействия комплекса рецептор/витамин D касаются специфических ассоциированных реакций с разными функционально значимыми системами белков: обеспечивающими энергетический обмен в митохондриях, активность ферментов окислительно-восстановительных реакций, деградацию отработанных белков, иммунную защиту и, в значительно меньшей мере - влияние на кальциевый гомеостаз в костях. Очевидно, что эти новые

регуляторные влияния витамина дополняют его физиологическую роль на более высоком уровне воздействия. Не удивительно, что клинические исследования отражают связь разного уровня оптимального обеспечения витамином с распространенными болезнями в кардиологии, неврологии, эндокринологии. Полученные выводы свидетельствуют о достаточно важном влиянии витамина D для поддержания жизнедеятельности организма. Перспективы продолжения этого направления исследований могут обеспечить более глубокое понимание как участия дефицита витамина D в ряде патологических состояний, при условии вариабельного генетического полиморфизма его рецептора, так и о протекторных возможностях витамина D для коррекции этих патогенетических звеньев нарушений.

Ключевые слова: витамин D, рецептор VDR.

STRUCTURE OF THE VITAMIN D RECEPTOR AND ITS GENOMIC REGULATORY FUNCTIONS

Yakovleva O.O., Doroshkevych I.O., Nikolova O.M.

Annotation. Recent studies indicate that worldwide vitamin D deficiency has been termed the vitamin D deficiency pandemic. The review article, based on national and international publications (2000-2017), presents the results of new studies of the decoding of molecular mechanisms of the vitamin D receptor (VDR) metabolism and structure, which contains 5 functional domains (A, B, C, D, E), with different tasks. Due to this, the interaction of VDR is carried out as with vitamin D, packed in the receptor, and with intranuclear genomic DNA. The VDR receptor is presents in most cells of the body, reflecting its biological significance. The interaction spectra of the receptor/vitamin D complex relate to specific associated reactions with different functionally important systems of proteins: they provide energy metabolism in mitochondria, activity of redox reactions enzymes, degradation of waste protein, immune defenses and, to a much lesser extent - effects on calcium homeostasis in bones. It is clear that these new regulatory effects of vitamin supplement its physiological role at a higher level of action. Therefore, it is not surprising that clinical studies demonstrate the correlation between different levels of optimal vitamin supply and common diseases in cardiology, neurology, and endocrinology. The findings indicate a sufficiently important effect of vitamin D in maintaining the vital functions. Prospects for the continuation of this line of research may provide a deeper understanding of the involvement of vitamin D deficiency in a number of pathological conditions, subject to the variable genetic polymorphism of its receptor, and of the protective potential of vitamin D to correct these pathogenic links.

Keywords: vitamin D, receptor VDR.
