

МОЛЕКУЛЯРНІ АСПЕКТИ БУДОВИ РЕЦЕПТОРА ВІТАМІНУ D

Обухова О. А., Смірнов О. Ю.

СумДУ, кафедра фізіології і патофізіології з курсом медичної біології

Рецептор вітаміну D (VDR) є представником суперсімейства ядерних рецепторів (NR), який функціонує як класичні рецептори ендокринної системи. Ядерні рецептори утворюють суперсімейство ліганд-активних транскрипційних регуляторів, які регулюють різні фізіологічні функції, починаючи з розвитку і розмноження, до гомеостазу і метаболізму у багатоклітинних тварин. Суперсімейство складається не тільки з рецепторів для відомих лігандів, а й поодиноких рецепторів, для яких ліганди не існують або ще не ідентифіковані. Представники сімейства включають рецептори стероїдів, тиреоїдних гормонів, ретиноїдів, побічних продуктів холестеролу, жирів і гемму. Ядерні рецептори мають загальну структурну організацію з центральним ДНК-зв'язуючим доменом (DBD), змінним N-кінцевим доменом, гнучким шарніром і C-кінцевим ліганд-зв'язуючим доменом (LBD). ДНК-зв'язуючий домен VDR складається з двох «цинкових пальців» типу С4. Кожен з яких складається з групи чотирьох залишків цистеїну, які координують один атом цинку. «Цинковий палець» взаємодіє зі специфічною ділянкою ДНК, розташованою перед геном-мішенню, і модулює швидкість ініціації транскрипції. Ця ділянка містить прямий повтор GGTTCА зі спейсером розміром 3 пари нуклеотидів. Більшість ядерних рецепторів зв'язуються як гомодимери або гетеродимери зі своїми ділянками-мішенями, які складаються з двох гексамерних напівсайтів. Специфічність визначається послідовністю напівсайта, відносною орієнтацією напівсайтів і кількістю спейсерних нуклеотидів між напівсайтами. Однак повідомляється, що зростає кількість ядерних рецепторів, що зв'язуються з ДНК як мономери. VDR контролює широкий спектр біологічної активності, включаючи метаболізм кальцію, проліферацію і диференціювання клітин та імунотуляцію. VDR є високо спорідненим рецептором для найбільш біологічно активного метаболіту вітаміну D – 1альфа, 25-дигідроксивітамін D₃ (1альфа, 25 (OH)₂D₃). Зв'язування ліганду з рецептором викликає конформаційну зміну ліганд-зв'язуючого домену (LBD) цього рецептора з подальшою дисоціацією корепресорів. Після зв'язування ліганду, VDR утворює гетеродимер з рецептором ретиноївої кислоти, який зв'язується з елементами відповіді вітаміну D (VDREs), відновлюючи коактиватори. Це призводить до експресії великого числа генів. Близько 200 генів людини розглядають у якості первинних мішеней VDR і ще більша кількість генів регулюється опосередковано. Існує понад 1500 поліморфізмів гена VDR в різних його ділянках, які потребують детальних популяційних досліджень з огляду на вплив розвитку патологічних процесів і хвороб.