

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования
«Оренбургский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

КАФЕДРА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Геномные роли витамина D

Подготовила:
Туля О.И.
студентка 308 группы
лечебного факультета
Преподаватель:
доц., д.б.н. Карнаухова И.В.,
доц., д.б.н. Лебедева Е.Н.

Эффекты витамина D

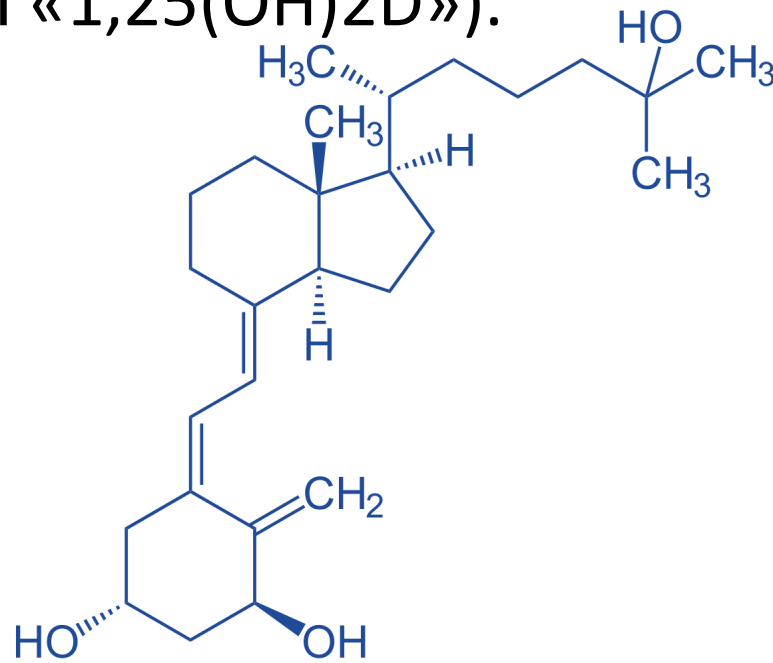
Геномные механизмы

- опосредованы взаимодействиями рецептора витамина D (VDR) с геномной ДНК

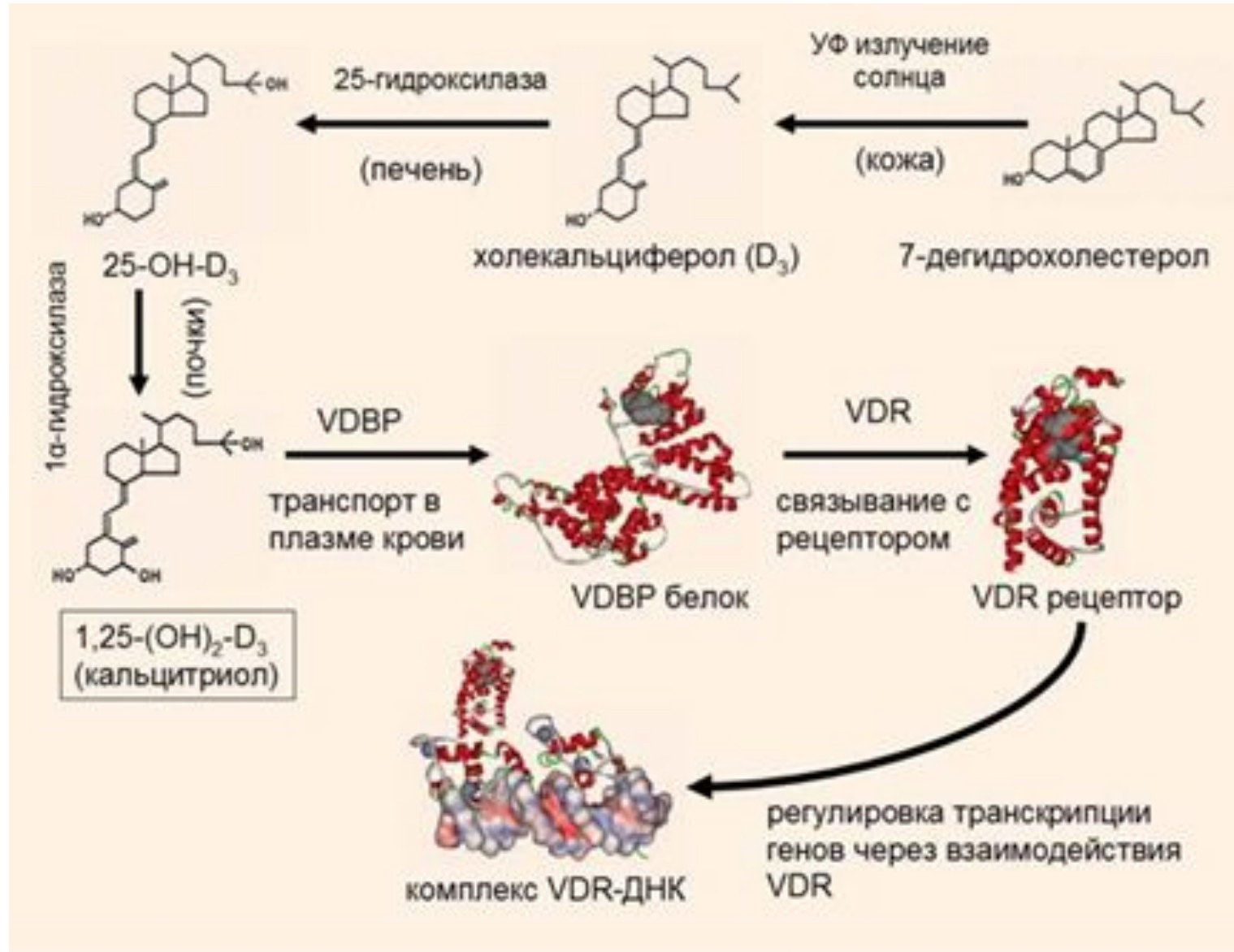
Негеномные механизмы

- воздействие витамина D на сигнальные пути в клетках иммунной и нервной систем

- Активация рецепторов VDR – наиважнейший способ реализации биологических эффектов витамина D.
- Наиболее биологически активным витамином D, активирующим рецепторы VDR, является кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D или «1,25(OH)2D»).



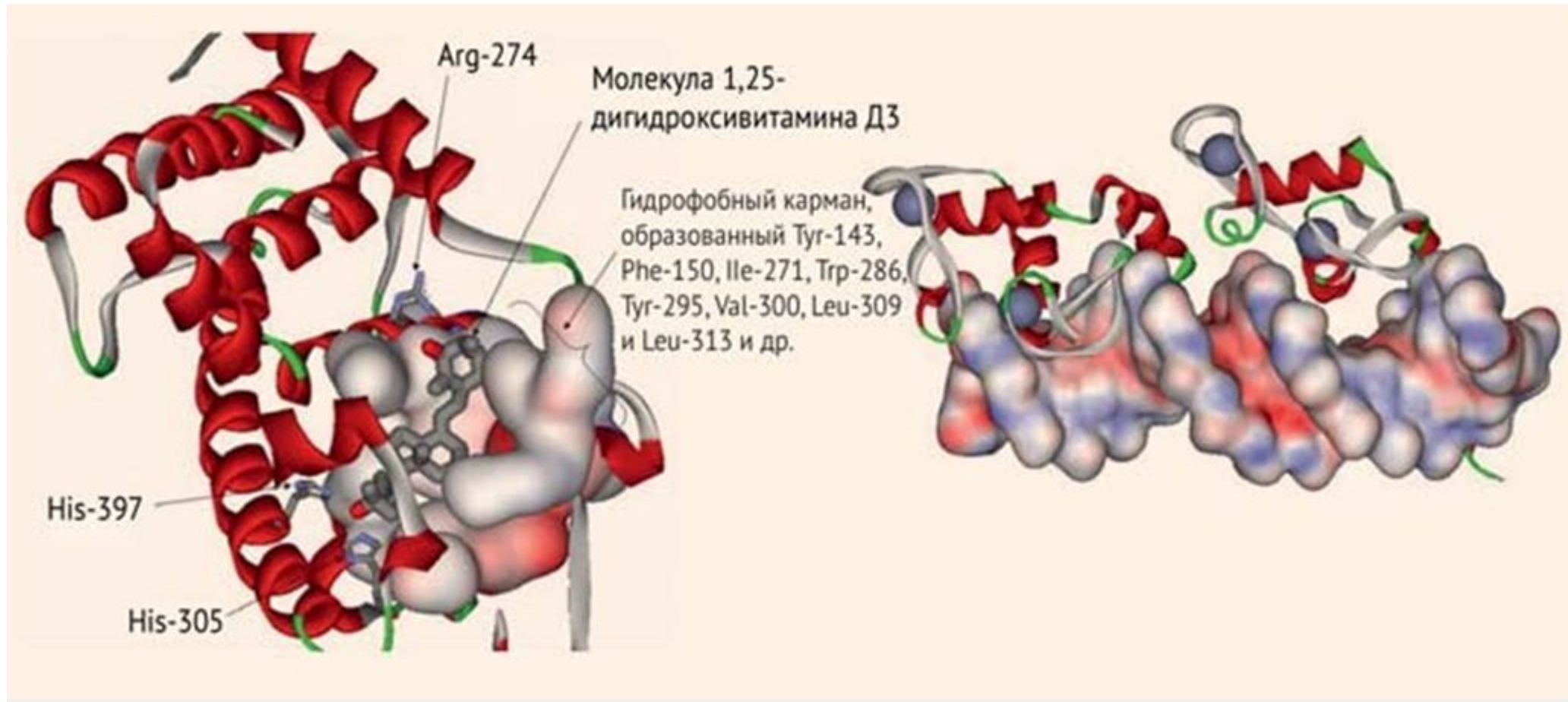
Гомеостаз витамина D

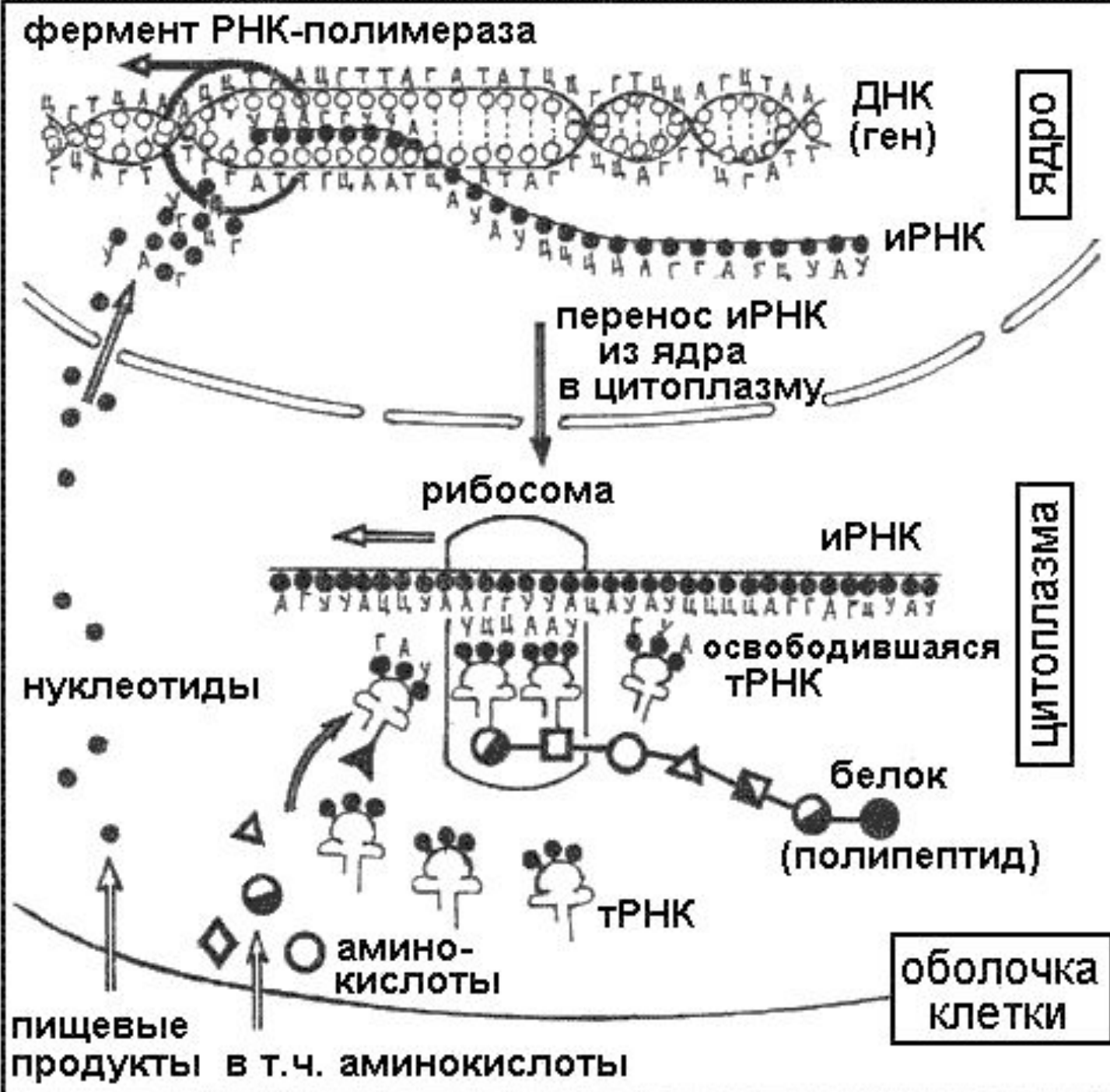


- **Биоинформационный анализ показал, что молекула рецептора витамина D взаимодействует с ДНК 2 727 генов человека.**

*** Среди этих генов всего лишь 36 генов кодируют белки гомеостаза кальция.**

Пространственная структура рецептора витамина D

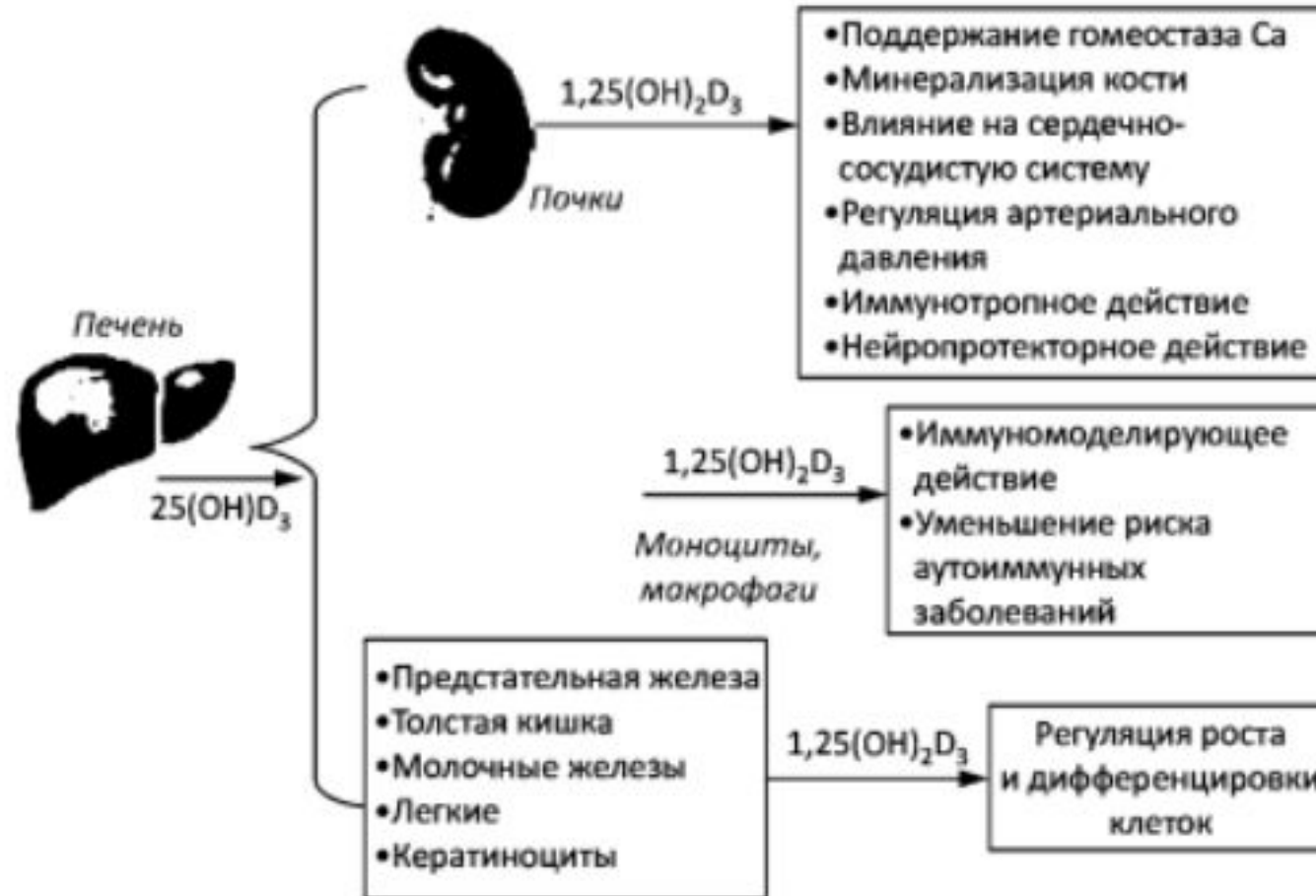




Перенос генетической информации:



Эффекты витамина D3 (Захарова и др., 2013)



Внутриклеточно витамин D преимущественно стимулирует:

1. экспрессию внутриядерных белков – взаимодействуют с геномной ДНК и участвуют в **поддержании стабильности генома**, инициации генной экспрессии и синтеза белка;
2. экспрессию белков митохондрий – указывает на важность витамина D для **энергетического метаболизма клетки**;
3. экспрессию белков внеклеточной матрицы – на важность взаимосвязи витамина D с **метаболизмом соединительной ткани**.

Специфически ассоциированные белки с рецептором VDR:

- белки типа «цинковый палец» (вовлечены в процессы генной экспрессии),
- митохондриальные белки,
- НАД-дегидрогеназы (окислительно-восстановительные процессы),
- убиквитин-регулируемые белки (необходимы для контролируемой деградации отработанных белков на специальном клеточном механизме – протеасоме),
- интерлейкины (регулируют иммунитет и процессы воспаления),
- белки гомеостаза кальция.

Ген	Белок	Функция белка
Регуляция артериального давления		
ALOX5	5-липоксигеназа	Синтез лейкотриенов и противовоспалительных простаноидов из омега-3 ПНЖК
CALM1	Калмодулин	Сигнальный белок, активирует синтетазу оксида азота NO
GUCY2B	Активатор 2B гуанилатциклазы	Внутриклеточная передача сигнала от NO
NOS1 NOS3	Синтетаза оксида азота NO	Синтез NO из аргинина
PLA2G1B	Фосфолипазы A2	Синтез лейкотриенов и противовоспалительных простаноидов из омега-3 ПНЖК
Инсулинрезистентность, сахарный диабет		
DOC2B	Белок бета с двойным C2-подобным доменом	Сенсор уровней кальция в крови, регулирует слияние транспортных везикулов с клеточной мембраной, вовлечен в стимулированную глюкозой секрецию инсулина
CAMK2G	Ca ²⁺ /кальмодулин-зависимая киназа	Регулирует передачу сигнала по Ca ²⁺ /кальмодулин-зависимым маршрутам, участвует в мышечном сокращении, формировании синапсов в ЦНС и секрецию инсулина в островках Лангерганса
CBL	Сигнальный белок CBL-C	Осуществляет передачу сигнала от рецептора инсулина
EEF2K	Киназа фактора элонгации 2	Регулирует синтез белка, участвует в передаче сигнала от рецептора инсулина
Метаболизм соединительной ткани (в т. ч. кости)		
ASPN	Белок 1, ассоциированный с периодонтальным лиганентом	Регулирует минерализацию периодонтального лиганента, принципиально важен для активности трансформирующего фактора роста. Генетические дефекты ассоциированы с повышенным риском остеоартрита и резорбции кости, приводят к патологии межпозвоночных дисков
DUOX2	Тироксидоксидаза	Синтезирует перекись водорода для синтеза тиреоидных гормонов ферментов тиоредоксин-пероксидазы. Дефекты гена приводят к дисморфогенезу щитовидной железы и нарушениям структуры костей
FGFR1	Рецептор фактора роста фибробластов 1	Осуществляет биологические эффекты факторов роста фибробластов (ФРФ), в т. ч. ФРФ-23
SULF2	Внеклеточные сульфатазы	Удаляет сульфат-группы с глюкозаминовой (протеин-гликановой) основы соединительной ткани (гепаран сульфат протеогликаны)
THBS3	Тромбоспондин 3	Белок клеточной адгезии, опосредует взаимодействия клеток с матрицей соединительной ткани кости. Связывает фибриноген, фибронектин, ламинин, коллаген типа V

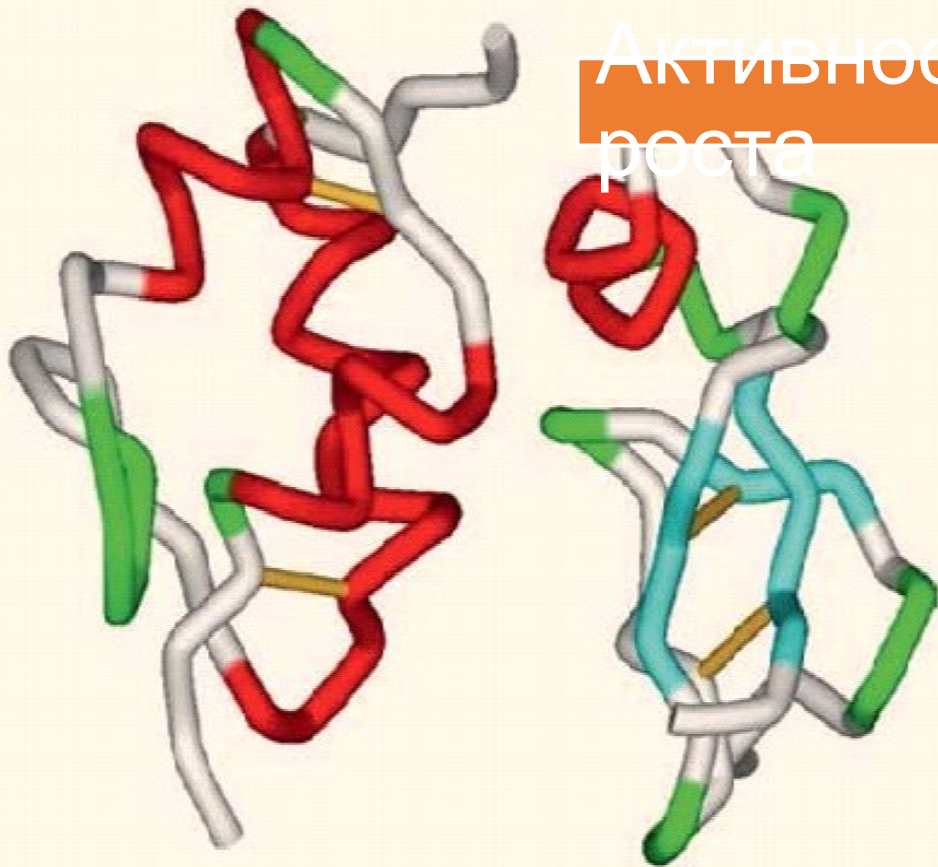
- В таблице приведены 15 из 36 кальций-зависимых белков, для которых были установлены соответствующие физиологические эффекты – регуляция АД, эффектов инсулина и метаболизма соединительной ткани.
- Осуществление этих биологических эффектов витамина D зависит от наличия достаточных уровней кальция, т. к. перечисленные белки могут осуществлять свои биологические функции только в присутствии ионов кальция.

Воздействие активированного рецептора VDR на:

1. активность инсулиноподобного фактора роста,
2. фактор роста фибробластов,
3. трансформирующие факторы роста
4. эпигенетические эффекты витамина D.

! Эти примеры интересны тем, что указывают на фундаментальные механизмы воздействия витамина D на рост и восстановление тканей (в частности, жировой, мышечной и соединительной).

Активность инсулиноподобного фактора роста



Витамин D-зависимый белок IGFBP (слева), связываясь с IGF (справа), продлевает период полураспада IGF и усиливает антиатеросклеротический эффект IGF

Пространственная структура комплекса инсулиноподобного фактора роста (IGF) с IGF-связывающим белком (IGFBP)



Фактор роста фибробластов

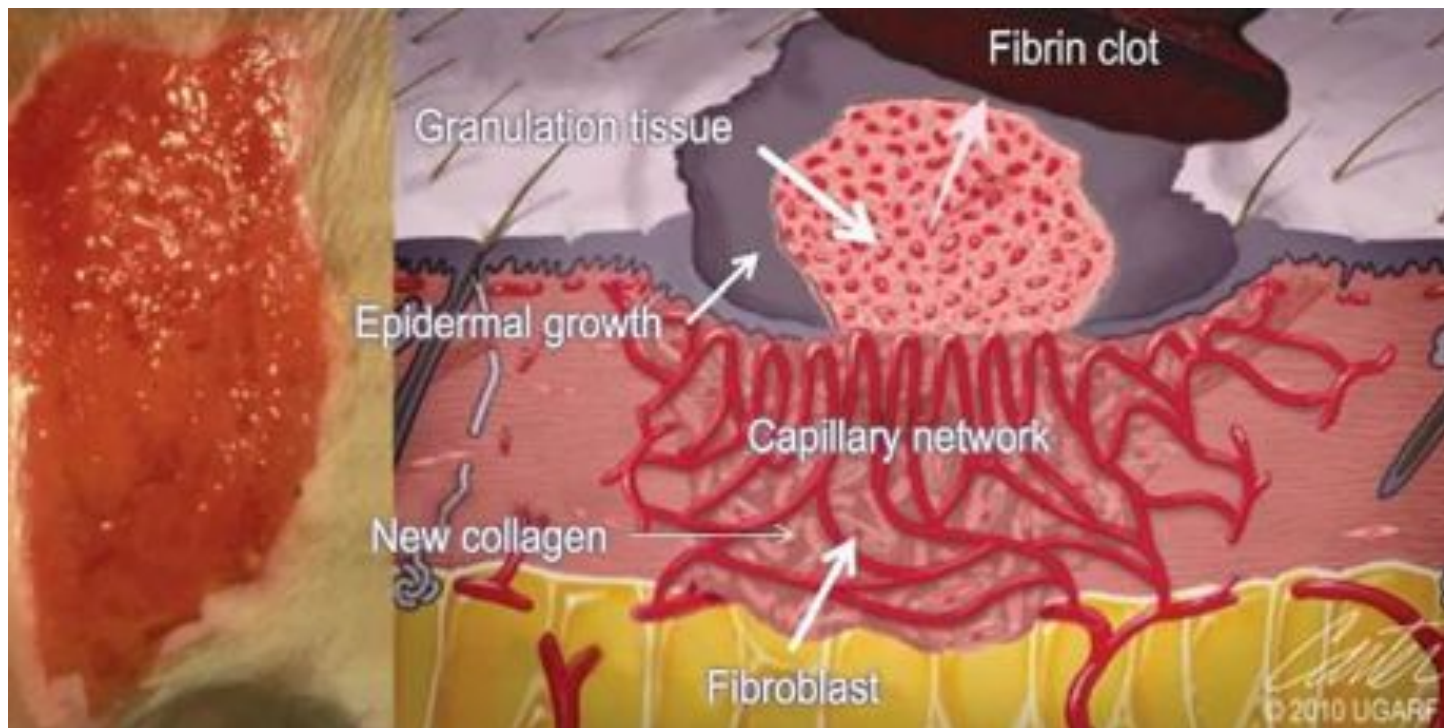


- И фактор ФРФ-2, и рецептор FGFR1OP2 необходимы для осуществления процесса заживления ран.
- У детей с дефицитом витамина D заживление ран кожи и органов, формирование костной мозоли **существенно замедлены.**

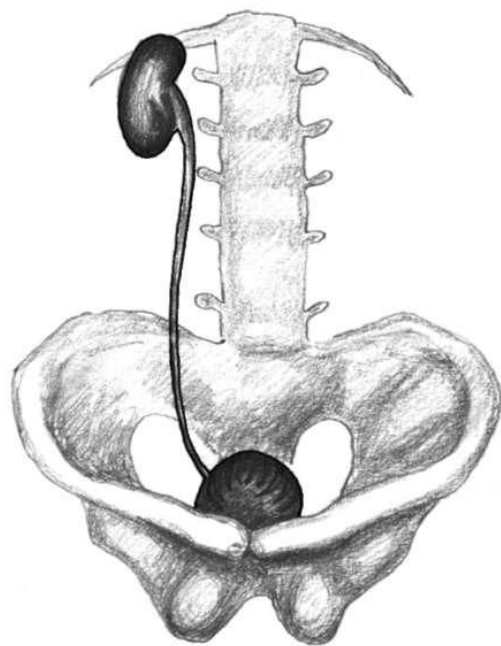
- Дефицит витамина Д и делеция гена рецептора витамина **ухудшают заживление кожи после травмы** вследствие нарушений активности сигнальных каскадов ТРФβ и, соответственно, нарушений активации макрофагов и **снижения формирования грануляционной ткани**.

ТРФβ:

- серинтреониновой киназы STRAP (ген STRAP),
- транскрипционных факторов sp1 и e2f4 (гены SP1 и E2F4),
- циклина T2 (ген CCNT2) и циклин-зависимой киназы 8 (ген CDK8),
- ТРФβ-активируемой киназы 1 (ген TAB1) и др.



Эпигенетические эффекты витамина Д



- Рецептор VDR может регулировать экспрессию 12 генов, вовлеченных в ацетилирование гистонов (специальных ДНК-стабилизирующих белков), **т. е. в один из известных механизмов эпигенетического наследования.**
- Нарушения экспрессии данных генов на фоне дефицита витамина D будут стимулировать развитие многочисленных пороков развития плода, затрагивающих различные системы организма (пороки развития скелета, почек, аномалии сердца и др.).

Данные 12 генов в основном кодируют различные компоненты белкового комплекса гистон ацетилтрансферазы – ДНК-метилтрансфераза-ассоциированный белок 1 (ген DNMT1), поликомб энхансер 1 (EPC1), элонгаторы ацетилтрансферазы 3 и 4 (гены ELP3, ELP4), белок E1A (ген EP400) и др.

Заключение

- Дефицит витамина D приводит к сниженной активности рецептора VDR, так что описываемые геномные роли витамина D осуществляются не в полной мере. В результате возникают нарушения строения не только костей, но и других систем органов, нарушается сложно сбалансированная иерархия активности факторов роста, иммунитет, транспорт и переработка глюкозы, синаптическая передача сигнала, процессы детоксикации.
- Отмечается эпигенетический потенциал витамина D, осуществляющийся посредством нормализации ацетилирования гистонов – специальных ДНК-стабилизирующих белков.



Спасибо за внимание!

https://www.rfbr.ru/rffi/ru/books/o_195551
5

The screenshot shows a web browser window with the URL [rfbr.ru/rffi/ru/books/o_195551#1](https://www.rfbr.ru/rffi/ru/books/o_195551). The page title is «Витамин D - смена парадигмы» and it indicates it is page 1-2 of 447. The main content area has a dark blue background. On the left, there is a sidebar with a document icon and a menu icon. The main text area is white and contains the following elements:

- ВВЕДЕНИЕ** (Introduction) at the top right.
- Витамин D - смена парадигмы** (Vitamin D - paradigm shift) as the main title on the left.
- Торшин И.Ю., Громова О.А.* (Torshin I.Yu., Gromova O.A.) as the authors.
- A quote on the right: «...Как ни совершенно крыло птицы, оно никогда не смогло бы поднять ее вверх, не опираясь на воздух. Факты — это воздух ученого...» attributed to *Иван Петрович Павлов*.
- A large paragraph of text defining the term «парадигма» (paradigm) and its role in science.
- A smaller paragraph discussing the current state of research on vitamin D.

At the bottom left of the page, there is a small box containing the text «1-2». A large blue arrow on the right side of the page indicates that the content continues on the next page.