

*Міністерство охорони здоров'я України  
Вінницький національний медичний університет ім. МІ. Пирогова  
Департамент охорони здоров'я та реабілітації Вінницької обласної  
державної адміністрації  
ВГО «Асоціація фармакологів України»  
Українське біохімічне товариство*

# **Актуальні питання фармакології та медичної біохімії**

**Матеріали науково-практичної конференції з  
міжнародною участю, присвяченої 100-річчю з  
дня народження проф. О.О. Столярчука**

***15-16 жовтня 2020 року***

***Вінниця - 2020***

*Ministry of Health of Ukraine  
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia  
Health and Rehabilitation department of Vinnytsia regional state  
administration  
Association of Pharmacologists of Ukraine  
Ukrainian Biochemical Society*

# **Current issues of pharmacology and medical biochemistry**

*International scientific-practical conference, devoted to the  
100 anniversary of prof. O.O. Stolyarchuk  
October, 15-16, 2020*

*Vinnytsia - 2020*

число смертельных исходов и исследование завершили досрочно [Antoniou K. et al., 2013].

Такие мозаичные подходы, направленные на широкий спектр биомаркеров, могут иметь решающее значение для персонализированной медицины ИЛФ.

**Выводы.** Модифицированная архитектура легких при идиопатическом легочном фиброзе объединяет сложные биологические этапы и закономерности, которые должны стать ключевыми при разработке комбинированных методов фармакотерапии. Они могут быть направлены как на клеточные, так и на молекулярные факторы патогенеза, в роли биомаркеров улучшения лекарственной эффективности и безопасности.

## НОВІ МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ВІТАМІНУ D В СИНЕРГІЗМІ ІЗ КАЛЬБІДИНОМ

Яковлева О.О., Ніколова О.М.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Вінниця, Україна

Dr.Nikolova@ukr.net

**Вступ.** Роль вітаміну D в патогенезі бронхіальної обструкції при бронхіальній астмі та ХОЗЛ залишається недостатньо зрозумілою, тому що його регуляторні впливи торкаються як генетичних, так і метаболічних аспектів, спектр його впливів значно розширюється, особливо відносно імунних або запальних процесів, також залишаються вже відомі механізми регуляції кальцієвого обміну, хоча вони займають меншу частку серед його функцій. В той же час саме механізми кальцієвої регуляції вітаміном D максимально уточнюються в наукових джерелах, його роль, як посередника для метаболізму кальцію.

**Мета роботи.** Провести аналіз міжнародної наукової інформації щодо значення кальбідину у регуляторних функціях вітаміну D.

**Матеріали і методи.** Використано пошук в наукових базах даних The Cochrane Library, ResearchGate, Scopus, Web of Science, Medline, Pubmed, РИНЦ.

**Результати та обговорення.** Серед важливих функцій кальбідину є його участь в механізмах мембранної регуляції. Центральним гравцем у моделі полегшеної дифузії є цитоплазматичний Ca-зв'язуючий білок кальбідин D. Нейрони центральної нервової системи хребетних експресують зв'язуючий Ca<sup>2+</sup> білок кальбідин D-28k (CB). Кальбідини – це невеликі білки EF-фрагменти, які можуть зв'язувати 2 (D9k)

або 4 (D28k) моль  $\text{Ca}^{2+}$  на моль білка. Відомі дві форми кальбіндину D: 9-форма, в кишечнику ссавців (кальбіндин D9k), і 28-форма, виявлена в пташиному кишечнику і нирках, та в нирках ссавців (кальбіндин D28k). СВ має помірну цитоплазматичну рухливість і включає принаймні 4 EF-фрагменти, які функціонують у зв'язуванні  $\text{Ca}^{2+}$  з швидкою та середньою кінетикою та спорідненістю, при тому функціональними сайтами зв'язування володіє 2 фрагменти ( $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ ). СВ функціонує як чистий буфер  $\text{Ca}^{2+}$ , важливий для виживання нейронів. Цей погляд було розширено: СВ є критичним фактором, який визначає контроль динаміки синаптичного  $\text{Ca}^{2+}$ , ймовірно, з сильним впливом на пластичність та обробку інформації. СВ може мати додаткову функцію датчика  $\text{Ca}^{2+}$ , як його відомий знайомий аналог кальмодулін. Пізніші наукові результати підтвердили цю гіпотезу, виявивши пряму взаємодію СВ з декількома білками-мішенями. Однак, на відміну від класичного датчика, СВ, як видається, взаємодіє зі своїми цілями як у формі, що завантажується  $\text{Ca}^{2+}$ , так і без  $\text{Ca}^{2+}$ . Нарешті, показано, що СВ бере участь у буферному транспорті  $\text{Ca}^{2+}$ , у нейронах, а також у нирках. Таким чином, СВ виконує потрібну функцію як буфер, транспортер і, ймовірно, як неканонічний датчик. Незважаючи на велику кількість інформації щодо моделі експресії зв'язуючих  $\text{Ca}^{2+}$  білків, їх функціональне значення виявляється лише повільно, це обумовлено їхньою складною взаємодією з іншими механізмами контролю  $\text{Ca}^{2+}$  та невід'ємними технічними труднощами при вивченні біофізичних властивостей окремих білків, включаючи диференціацію між  $\text{Ca}^{2+}$ -буфером та  $\text{Ca}^{2+}$ -сенсором. Буфери характеризуються більш-менш специфічним зв'язуванням/ хелатуванням іонів  $\text{Ca}^{2+}$  без подальших взаємодій  $\text{Ca}^{2+}$  -залежних цілей. Вони можуть контролювати просторово-часовий обсяг доменів сигналізації  $\text{Ca}^{2+}$ . З іншого боку, датчики зазнають додаткових характерних конформаційних змін при зв'язуванні  $\text{Ca}^{2+}$ , що призводить до опромінення гідрофобних поверхонь, необхідних для зв'язування та подальшої регуляції ефektorів нижче за транспортом. Їх функціональне значення полягає як у контролі внутрішньоклітинного вільного  $\text{Ca}^{2+}$ , так і в спрацьовуванні залежної від  $\text{Ca}^{2+}$  сигналізації. Характеристика транспортного білка вимагає визначення кількох біофізичних параметрів (наприклад, спорідненість та кінетику зв'язування  $\text{Ca}^{2+}$ , внутрішньоклітинну рухливість, структурний та конформаційний аналіз та ідентифікацію партнерів, що зв'язують). Як відомо, значення забезпечення вітаміном D у людини можуть бути дуже різні і залежати від його постачання в організмі та від генетичних механізмів. Рівні білка кальбіндину позитивно корелюють із поглинанням  $\text{Ca}^{2+}$  в широкому діапазоні біологічних умов. У тварин з

дефіцитом вітаміну D рівень кальбіндину в кишечнику значно знижується. Крім того, застосування 1,25-дигідроксиколекальциферолу (1,25(OH)2D) суттєво підвищують рівень кальбіндину в дванадцятипалій кишці, припускаючи, що кальбіндин D9k і D28k можуть бути цільовими генами вітаміну D. Так, порушення зв'язування Ca<sup>2+</sup> з кальбіндинами при лікуванні теофіліном негативно впливає на всмоктування Ca<sup>2+</sup> в кишечнику у щурів. Сукупність цих даних дозволяє припустити: кальбіндини – це білки, які беруть участь у транспорті Ca<sup>2+</sup>, діючи або як внутрішньоклітинний буфер (тобто обмежуючи другий сигнал, що надходить від Ca<sup>2+</sup> під час транспортного процесу), або як поріг, що дозволяє Ca<sup>2+</sup> відійти від апікальної мембрани до базолатеральної мембрани. Однак, деякі дослідження спростовують гіпотезу про необхідність кальбіндинів для всмоктування Ca<sup>2+</sup> в кишечнику: всмоктування Ca<sup>2+</sup> в кишечнику може бути низьким, навіть коли рівень білка кальбіндину підвищений – це свідчить про те, що підвищений рівень кальбіндину недостатній для підтримки підвищеного всмоктування Ca<sup>2+</sup> в кишечнику за будь-яких умов. Крім того, хоча модель полегшеної дифузії передбачає, що поглинання Ca<sup>2+</sup> не може відбуватися за відсутності кальбіндину, дві різні лінії нуль-мишей кальбіндину D9k є фенотипово нормальними і не поглинаються ні базальним, ні 1,25(OH)2D-індукованим Ca<sup>2+</sup>. Між тим, хоча як одиночні нуль-миші кальбіндину D9k, так і одиничні нуль-миші TRPV6 мають нормальну абсорбцію Ca<sup>2+</sup> у дванадцятипалій кишці після застосування 1,25(OH)2D, здатність подвійних мишей кальбіндину D9k/TRPV6 збільшувати абсорбцію Ca<sup>2+</sup> у відповідь на 1,25(OH)2D зменшується на 60% порівняно з мишами дикого типу. Отже, білки TRPV6 і кальбіндин D9k разом можуть сприяти особливій ролі у поглинанні Ca<sup>2+</sup>, хоча їх взаємодія є більш складною, ніж передбачає поточна модель полегшеної дифузії.

Регуляція кальбіндину включає зміни концентрації 1,25(OH)2D3, регуляцію рецепторів як можливий механізм модуляції реакції кальбіндину на гормон, тканинну специфічну регуляцію та вплив інших факторів, 25(OH)2D3. Що стосується регуляції рецепторів, відомо, що індукція мРНК кальбіндину в кишечнику та в нирках 1,25(OH)2D3 не супроводжується відповідною зміною мРНК рецептора вітаміну D (VDR) при дефіциті вітаміну D з низьким вмістом кальцію у щурів. Навпаки, у щурів, насичених вітаміном D, введення 1,25(OH)2D3 призводить до індукції як кальбіндину, так і мРНК VDR у цих тканинах. Отже, наявність інгібітора 1,25(OH)2D3-опосередкованого посилення регуляції рецепторів у тварини з дефіцитом вітаміну D та з низьким вмістом кальцію вивчається. Глюкокортикоїди також можуть регулювати експресію гена кальбіндину: так, застосування дексаметазону впродовж

4 днів супроводжується зниженням мРНК кишкового кальбіндину-D9k на 75%. Це зниження може бути пов'язане з пригніченням всмоктування кальцію в кишечнику, що спостерігалось раніше після введення глюкокортикоїдів. МРНК нирок на кальбіндин-D28k не впливає на лікування глюкокортикоїдами, це вказує на тканинну специфічність реакції глюкокортикоїдів. Для більш точної оцінки засобів, за допомогою яких 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> та інші модулятори можуть впливати на експресію гена кальбіндину, перспективним є виділення хромосомного гену кальбіндину-D28k, шляхом скринінгу геномної бібліотеки миші.

**Висновки.** Визначення ролі кальбіндину в синергізмі з вітаміном D при обструктивних захворюваннях легень – може бути достатньо актуальним.