

Ретиноевая кислота

Гонсало С. Вильяис-Нето и Оливье Пурки (Olivier Pourquie) *

(Журнал "Текущая биология", 18, R191–R192, 11 марта 2008 г.)

В результате редакторской ошибки в этом Кратком руководстве в печатном виде была опубликована неверная версия рисунка 1. Исправленный рисунок опубликован в Интернете и в Кратком руководстве, перепечатанном здесь. Мы сожалеем об этой ошибке и приносим извинения за любую путаницу, которую она могла вызвать.

*Переписка: OLP@Stowers-Institute.org

DOI: 10.1016/дек.2008.03.032

Что такое ретиноевая кислота?

Ретиноевая кислота - это липофильная молекула с низкой молекулярной массой (300 Да). Ретиноевая кислота синтезируется из витамина А (ретинола) и содержится в эмбрионах и взрослых позвоночных животных. Поскольку животные не способны вырабатывать витамин А, они получают его в виде каротиноидов из растений или ретиниловых эфиров, полученных из продуктов животного происхождения.

Образование ретиноевой кислоты в клетке

У позвоночных витамин А в виде ретиниловых эфиров накапливается главным образом в печени, а также в легких, почках и костном мозге. Ретинол, связанный с транспортным белком, связывающим ретинол (RBP), поступает в кровеносную систему, чтобы достичь клеток, которым требуется ретиноевая кислота. Комплекс ретинол–RBP проникает в клетки через рецептор RBP (STRA6).

В цитоплазме ретинол

- на первом этапе подвергается обратимому метаболизму с образованием ретиналя под действием ретинол- или алкогольдегидрогеназ (RODHs или ADHs)
- на втором этапе подвергается необратимому метаболизму в ретиноевую кислоту под действием дегидрогеназ сетчатки (RALDHs)

В цитоплазме ретиноевая кислота находится в связи со своим белком CRABP.

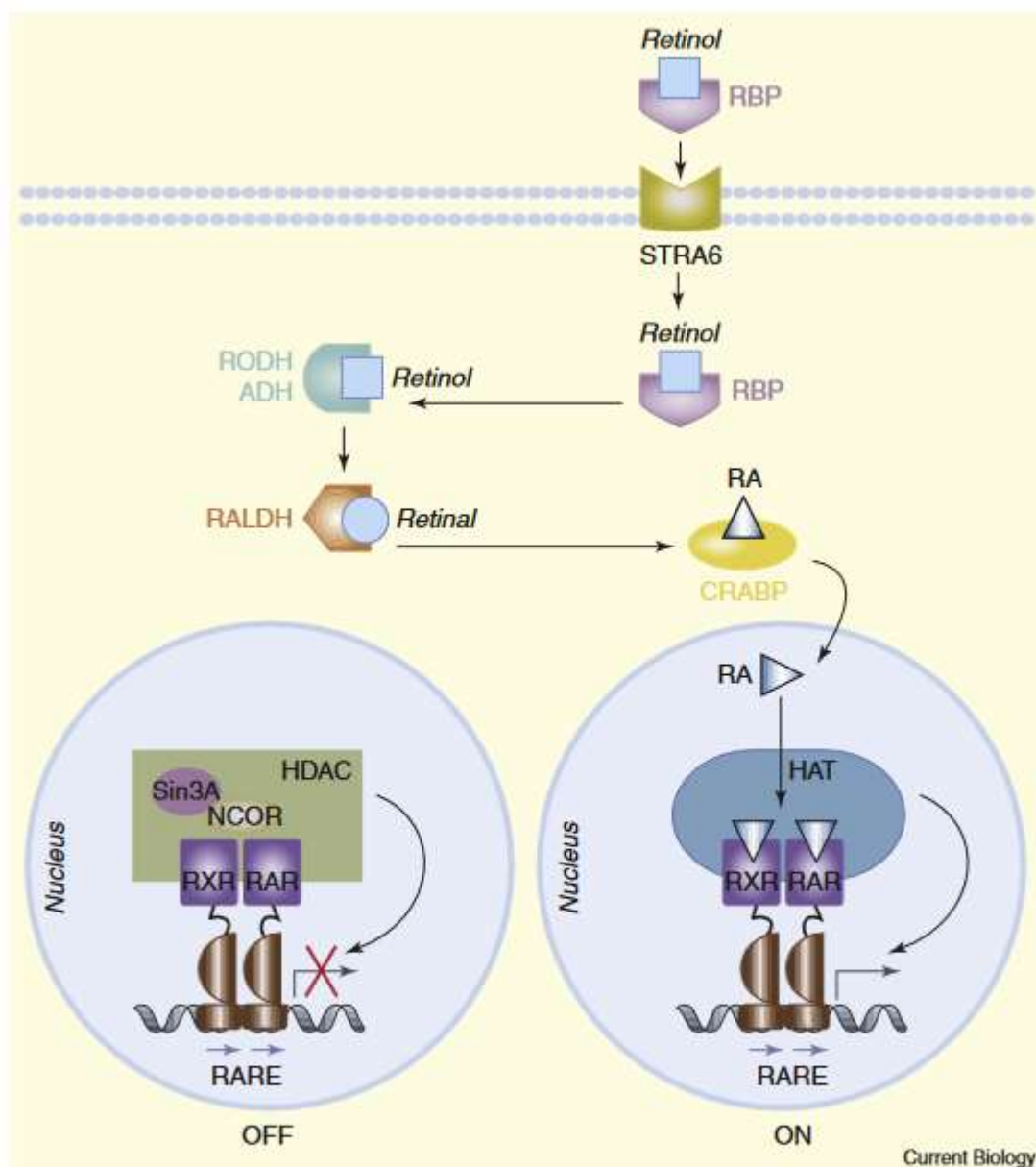


Figure 1. The cellular function of retinoic acid.

In the absence of retinoic acid (RA), RAR/RXR heterodimers recruit the co-repressor complex NCOR/Sin3A/HDAC (left nucleus). Upon retinoic acid binding to the RAR/RXR heterodimers, co-activator complexes are recruited (right nucleus).

Рисунок 1. Клеточная функция ретиноевой кислоты. В отсутствие ретиноевой кислоты (RA) гетеродимеры RAR/RXR активируют корепрессорный комплекс NCOR/Sin3A/HDAC (левое ядро). При связывании ретиноевой кислоты с гетеродимерами RAR/RXR образуются коактиваторные комплексы (правое ядро).

Функция ретиноевой кислоты в клетке

Проще говоря, ретиноевая кислота регулирует экспрессию генов (рисунок 1).

В клетках ретиноевая кислота проникает в ядро, где связывается с гетеродимерами, образованными двумя различными классами ядерных рецепторов: рецепторы ретиноевой кислоты (RARs) и ретиноидные X-рецепторы (RXRs).

Гетеродимеры рецептора связаны со специфической последовательностью ДНК, известной как элемент реакции ретиноевой кислоты (RARE), и при связывании с ретиноевой кислотой

активируются коактиваторы (включая гистонацетилтрансферазу (НАТ)), что приводит к активации транскрипции специфических генов, регулируемых ретиноевой кислотой.

Сколько существует RAR и RXR ?

У большинства позвоночных существует три RAR (α , β и γ) и три RXR (α , β и γ), каждый из которых может иметь множество изоформ, что приводит к большому количеству возможных комбинаций рецепторов.

Как отключается 'сигнал' ретиноевой кислоты ?

В цитоплазме ретиноевая кислота может быть катаболизирована ферментом цитохрома P450 (CYP26) в неактивные соединения, которые затем выводятся из организма.

В отсутствие ретиноевой кислоты гетеродимеры RAR/ RXR, связанные со своими целевыми последовательностями, активируют ядерный рецепторно-репрессорный комплекс NCOR/Sin3A/HDAC (гистондеацетилаза), ингибирующий активацию транскрипции.

Что делает ретиноевая кислота?

У взрослых витамин А и его производные ретиноиды играют важную роль в ряде процессов, таких как зрение, обучение и память, иммунная функция, репродукция, а также поддержание функции эпителия и дифференцировка.

В гиппокампе ретиноевая кислота играет важную физиологическую роль в синаптической пластичности, обучении и памяти, а также в нейрогенезе у взрослых.

В сетчатке ретиноевая кислота действует как нейромодулятор световой сигнализации и регулирует взаимодействие нейронов сетчатки, опосредованное щелевыми соединениями. Она также участвует в контроле сна и циркадных ритмов.

Особый интерес эмбриологов к ретиноевой кислоте

Эта простая молекула участвует в контроле многих аспекты эмбрионального развития, которые включают черепно-лицевой морфогенез, дифференцировку нейронов, развитие глаз, конечностей, легких, почек и сердца развитие. Формирование передне-задней оси тела эмбриона также напрямую регулируется ретиноевой кислотой, которая контролирует экспрессию нескольких HOX-генов посредством Редких генов в их регуляторных/энхансерных областях.

Существуют ли какие-либо заболевания человека , связанные с дефицитом ретиноевой кислоты?

Снижение содержания витамина А. Повышенное содержание А в рационе может привести к ослаблению иммунной системы, анемии или слепоте. Во время беременности недостаточный уровень витамина А приводит к синдрому, вызванному дефицитом витамина А у плода . Это приводит к дефектам развития, имеющим много общих черт с теми наблюдались мутации RAR/RXR у мышей, включая черепно-лицевые и глазные аномалии.

Ретиноевая кислота как противоопухолевый препарат...?

Острый промиелоцитарный лейкоз вызывается хромосомной транслокацией, при которой ген промиелоцитарного лейкоза (PML) на 15-й хромосоме соединяется с геном RARa на 17-й хромосоме. Синтез белка PML-RARa приводит к активизации корепрессорных комплексов, которые эпигенетически подавляют экспрессию генов. Дифференцированная терапия ретиноевой кислотой используется в сочетании с химиотерапией для лечения пациентов с острым промиелоцитарным синдромом, лейкоemia, приводящая к 70-80% смертности.

Где я могу узнать больше?

1. Альтуччи Л., Лейбовиц М.Д., Огилви К.М., де Лера А.Р. и Гронемейер Х. (2007). Модуляция RAR и RXR при раке и метаболических заболеваниях. Национальный обзор лекарственных средств. 6, 973-810.
2. Бломхофф Р. и Бломхофф Х.К. (2006). Обзор метаболизма и функции ретиноидов. J. Neurobiol. 66, 606-630.
3. Лейн, М.А., и Бейли, С.Дж. (2005). Роль ретиноидных сигналов в мозге взрослого человека. Программа. Нейробиол. 75, 275–293.
4. Мейден, М. (2007). Ретиноевая кислота в развитии, регенерации и поддержании нервной системы. Научный руководитель неврологии. 8, 755–765.
5. Марк, М., Гизелинк, Н.Б., и Шамбон, П. (2006). Функция ретиноидных ядерных рецепторов: уроки, извлеченные из генетических и фармакологических исследований сигнального пути ретиноевой кислоты во время эмбриогенеза мыши. Ежегодное издание Фармакол. Токсикол. 46, 451-480.
6. Росс, С.А., Маккафери, П.Дж., Драгер, Ю.К., Де Лука, Л.М. (2000). Ретиноиды в эмбриональном развитии. Physiol. Rev. 80, 1021-1054. Медицинский институт Говарда Хьюза, Стоуэрс Институт медицинских исследований, 1000Е, 50-я улица , Канзас-Сити, Миссури, 64110, США. *Электронная почта: OLP@Stowers-Institute.org