

БЕЛОК CFTR И ЕГО РОЛЬ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

Мирная А. С.

Научный руководитель: к. м. н. доцент Чайка Надежда Алексеевна
Кафедра биологической химии
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Контактная информация: Мирная Александра Сергеевна — студентка 2 курса Педиатрического факультета.
E-mail: arisha111111@gmail.com

Ключевые слова: муковисцидоз, CFTR, домены, мутации.

Актуальность исследования: по оценкам ВОЗ ежегодно в мире рождается 40–50 тысяч детей с муковисцидозом. Муковисцидоз (МВ) — это аутосомно-наследственное заболевание, связанное с дисфункцией канала CFTR из-за его различных мутаций. Изучение строения канала CFTR и механизмов его работы позволит полнее описать патогенез МВ и найти оптимальные способы лечения.

Цель исследования: изучить современные данные о строении и механизме работы канала CFTR. Оценить изменения в работе и синтез белка CFTR при МВ, его мутации и принципы лечения.

Материалы и методы: анализ зарубежной и отечественной литературы по данной теме.

Результаты: CFTR — это мультидоменный белок суперсемейства АТФ-связывающих каскетов, функционирующий в качестве хлоридно-анионного канала в эпителиальных клетках на апикальной мембране по всему телу [2]. CFTR состоит из 5 доменов, в норме их совокупность обеспечивает правильную работу всего канала. 2 трансмембранных домена (TMD) пронизывают мембрану, образуя пору, через которую выходят ионы хлора [3]. Каждый TMD связан с нуклеотидсвязывающим доменом (NBD), находящимся в цитоплазме. NBD нужны для связывания и гидролиза АТФ [3]. При связывании с АТФ они образуют своеобразный АТФ-сэндвич, т.е. NBD принимают закрытую конфигурацию, поэтому хлоридно-анионный канал открывается. После гидролиза АТФ канал закрывается и NBD вновь принимают открытую конфигурацию. Регуляторный домен (R), находящийся в контакте с NBD1, содержит сайты фосфорилирования для протеинкиназы [2]. R отвечает за активацию канала: если он фосфорилирован, то канал начинает работать, а если дефосфорилирован, то канал инактивируется [2]. После транскрипции мРНК белка CFTR, происходит трансляция и сворачивание CFTR в ЭПС, затем свернутый канал поступает в Аппарат Гольджи, где происходит его гликолизирование, а потом — в апикальную мембрану. Именно в апикальной мембране CFTR выполняет свою функцию. К настоящему времени выявлено 6 классов мутаций, приводящих к дисфункции хлоридно-анионного канала [1]. Мутации связаны с нарушением синтеза мРНК для CFTR, формированием его вторичной и третичной структур, нарушением работы регуляторных доменов, быстрым закрытием натриевых каналов, нарушением регуляции их активности. Наибольший интерес вызывает мутация, при которой возникает делеция F508del в NBD1. Это приводит к нестабильности CFTR и его разрушению в ЭПС [3]. В зависимости от выявленного класса мутации врач назначает определённые препараты, обеспечивающие правильное строение CFTR и сворачивание канала, облегчающие дыхание и пищеварение, уменьшающие вязкость слизи и снабжающие организм жирорастворимыми витаминами [1].

Выводы: мутация гена 508 CFTR является главной причиной МВ, характеризующееся его дисфункцией. Знание о строении и механизмах работы нормального и патологического хлоридноанионного канала, т.е. мультидоменного белка CFTR, позволит найти методы восстановления полноценности его работы и тем самым приблизиться к излечению муковисцидоза.

Литература

1. Горяинова, А. В. Фенотипические проявления четырех впервые выявленных мутаций в гене CFTR / А. В. Горяинова, С. А. Красовский, С. Ю. Семькин, А. Е. Донников // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2020. Т. 2. № 4. с. 1–2.
2. Callebaut I. CFTR structure / I. Callebaut, P. Andrew Chong, Julie D. Forman-Kay // Journal of Cystic Fibrosis. — 2017. Vol. 2. №4. p. 1–3.
3. Zhang Z. Atomic Structure of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator / Z. Zhang, J. Chen // Cell. 1 2016. Vol. 6. № 22. p. 2–9.