

Молекулярная организация нервной системы
Лекция 3- 4-2(24):
Наследственные Каналопатии. Альбинизм

**Казанский государственный
медицинский университет**

Казань

Лекция

25 февраля 2016

П.Д. Брежестовский

Институт динамики мозга

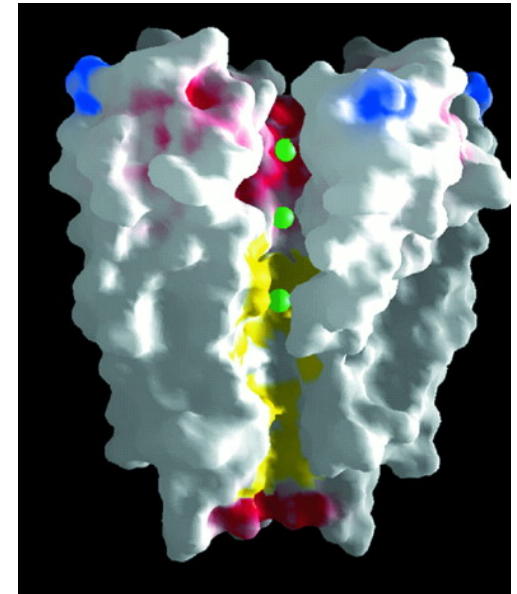
Факультет медицины

Университет Aix-Marseille

Марсель, Франция

pbreges@gmail.com

Ионные каналы - функции



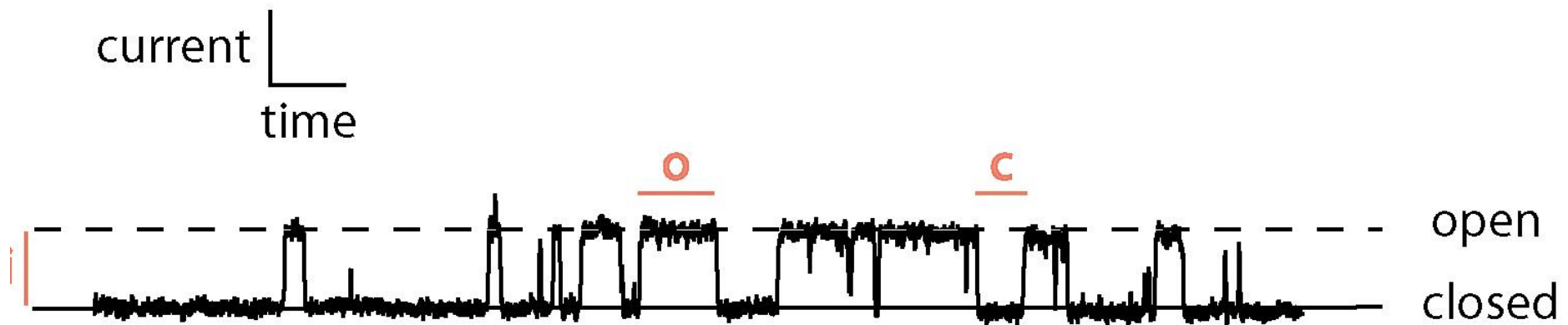
- **Основной принцип:**
 - обеспечивают движение ионов по электрохимическому градиенту
- **В нервной системе:**
 - обеспечивает генерацию потенциалов действия, постсинаптических и пейсмекерных потенциалов
- **В организме:**
 - обеспечивают эпителиальный транспорт, передачу химических сигналов, регулируют концентрации ионов, потенциал покоя клеток.

Наследственные каналопатии

- Заболевания вызванные мутациями ионных каналов
- Быстро расширяющаяся группа заболеваний (более 30 болезней)
- Разные мутации могут вызывать одинаковые патологии. Например, каналопатия муковисцидоза может быть вызвана многими мутациями в канале CFTR, обеспечивающего транспорт хлора

Ионные каналы – базовые принципы работы

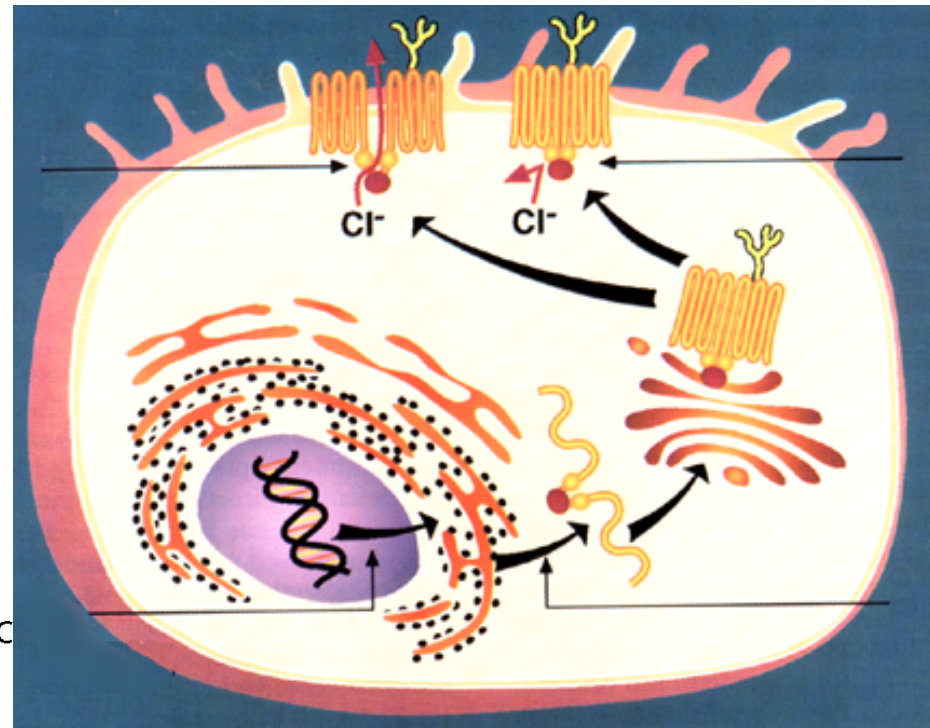
- Каналы не открыты постоянно: открываются и закрываются в стохастической манере.
- Основные параметры:
 - время открытого состояния (o),
 - время закрытого состояния (c),
 - амплитуда тока через ионный канал (i)
 - число каналов, способных активироваться (n).



Молекулярные механизмы нарушения функций каналов

IV. Кинетика

III. Проводимость



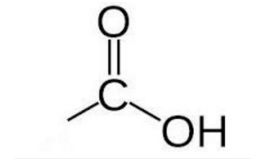
I. Производство

II. Процессинг



Процессинг - посттрансляционная модификация белков

- **Удаление** с N-конца метионина или даже нескольких аминокислот специфичными аминопептидазами
- Образование **S-S мостиков** между остатками цистеина.
- **Частичный протеолиз** – удаление пептидной цепи
- Присоединение **химической группы** к аминокислотам:
 - Карбоксилирование (COOH)
 - Метилирование аргинина или лизина (CH₃)
 - Фосфорилирование (PO₃)
- **Фолдинг** – укладка полипептидной цепи в правильную трехмерную пространственную структуру
- **Объединение субъединиц** в единый олигомерный белок

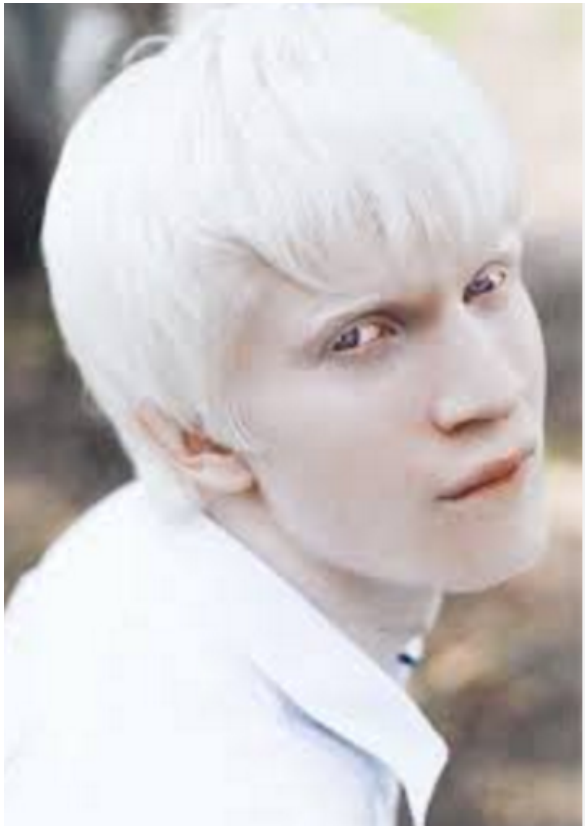


Основные типы наследуемых каналопатий

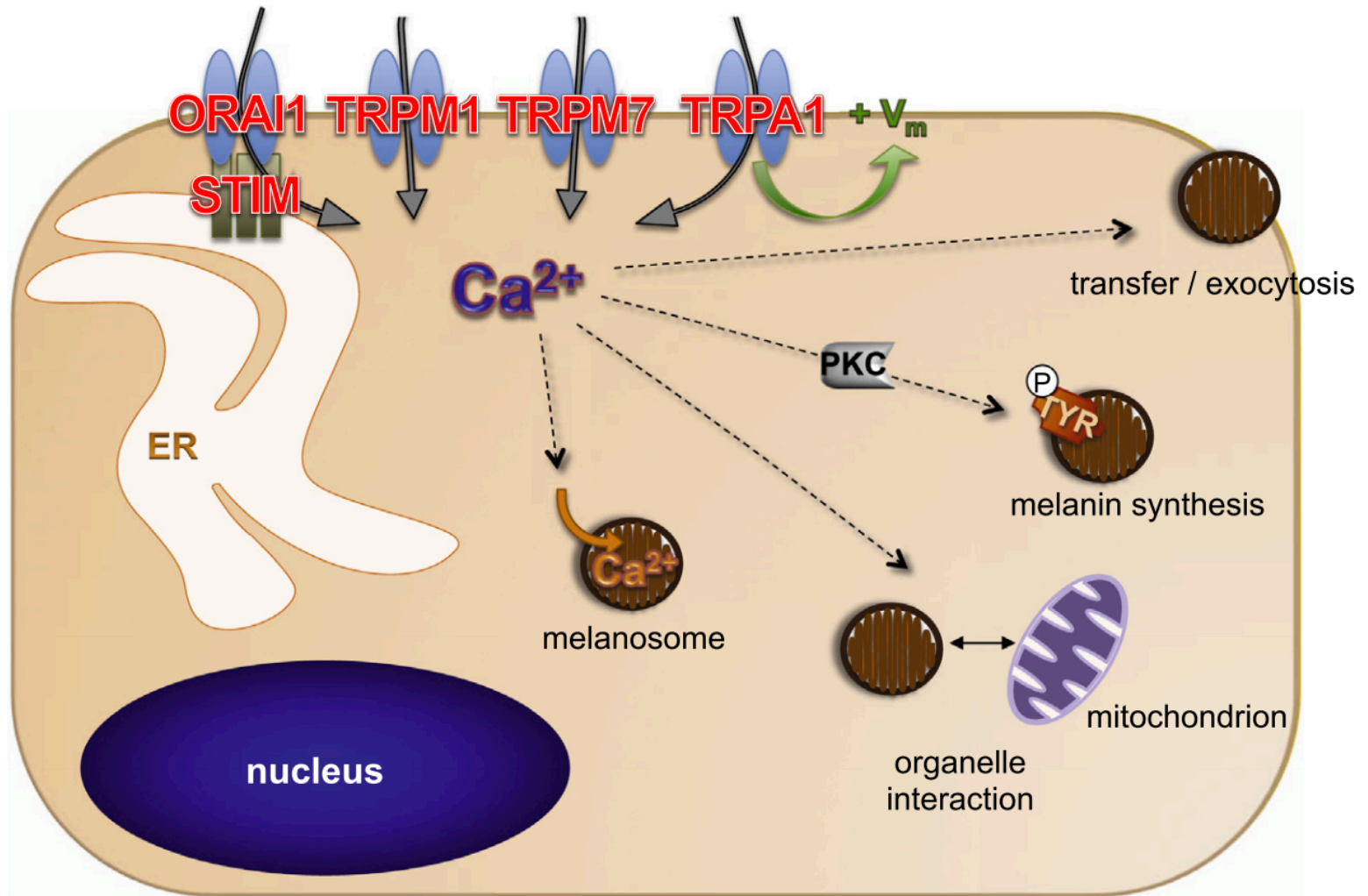
- Нейрологические нейропатии
- Кардиологические нейропатии

- Ахроматопсия
- Альбинизм
- Синдром Андерсена-Тавила
- Эпилепсия
- Болевые расстройства

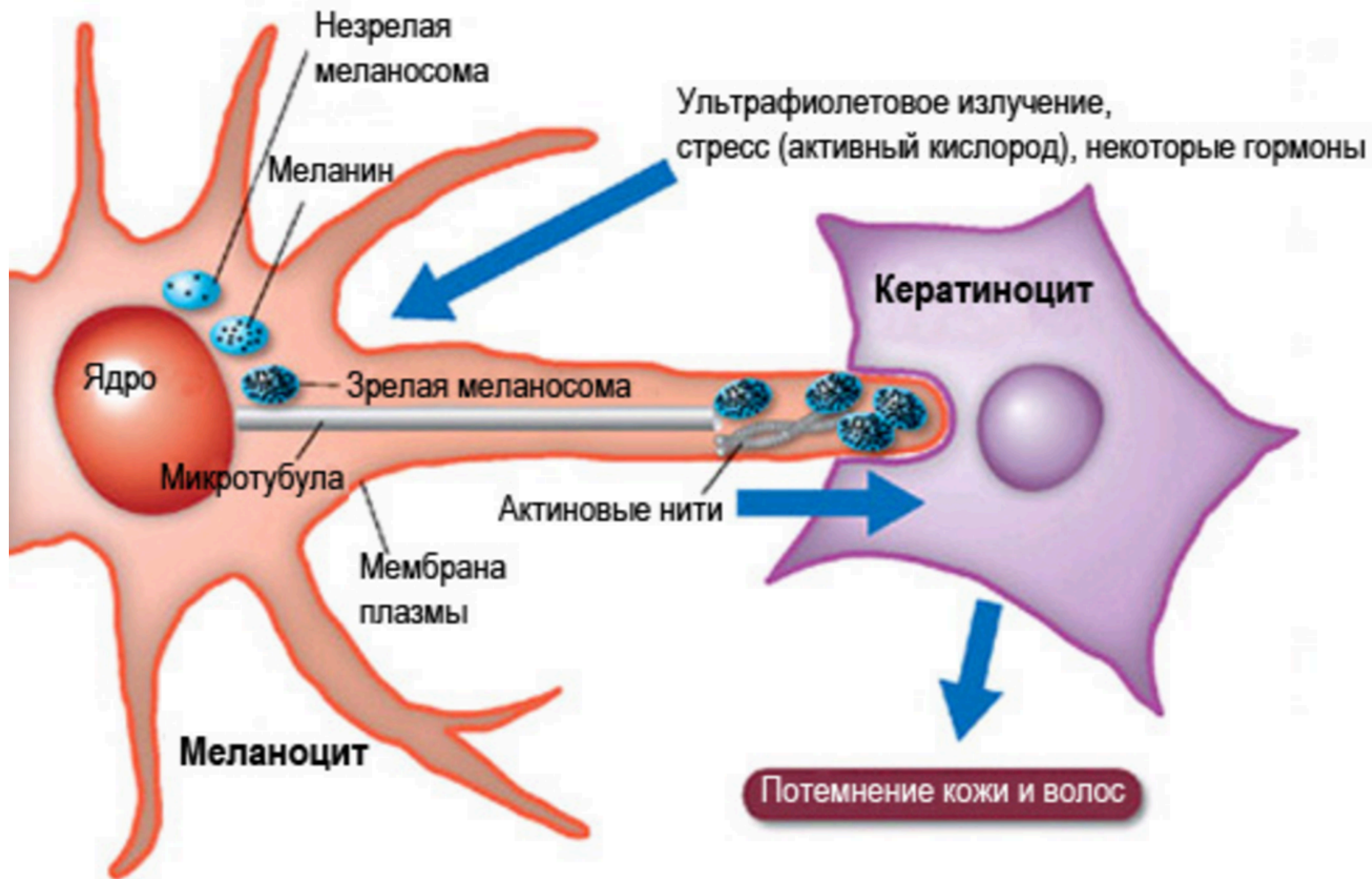
Альбиносы болезнь Аландских островов



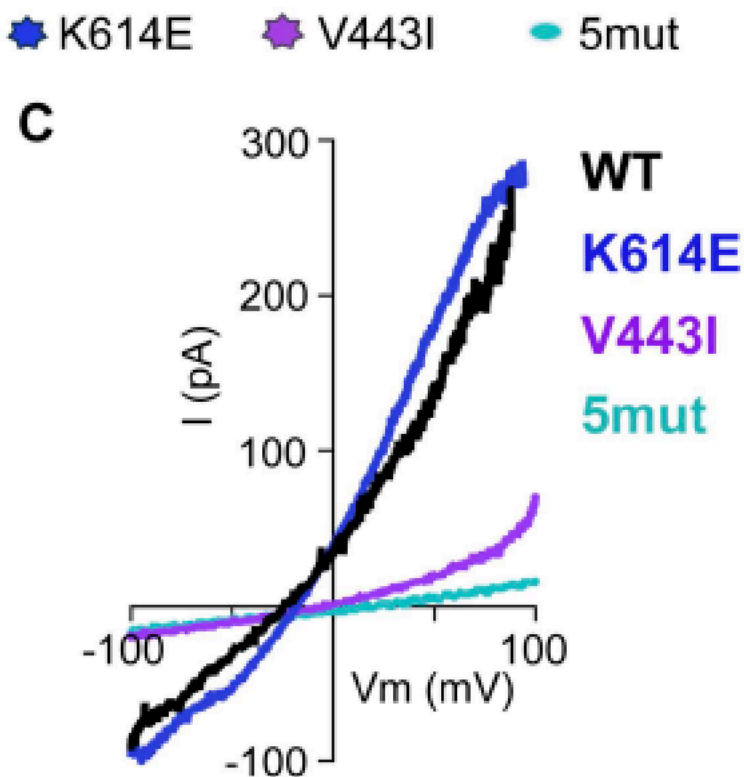
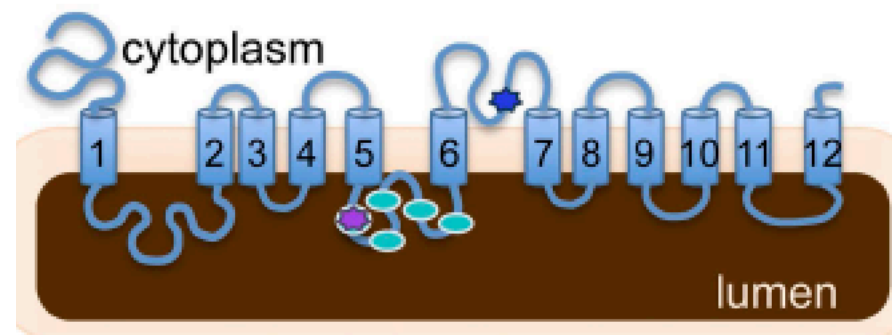
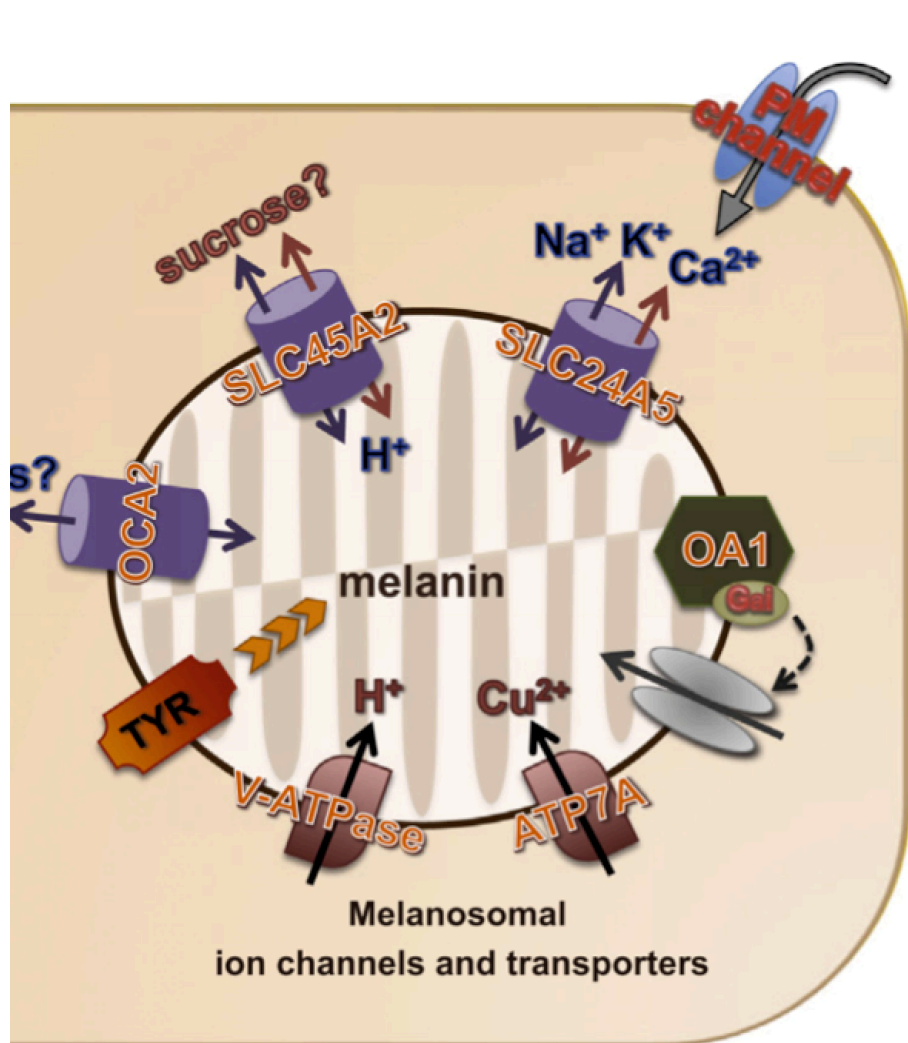
Альбинизм



Пигментация



Хлорный канал, необходимый для пигментации – причина альбинизма



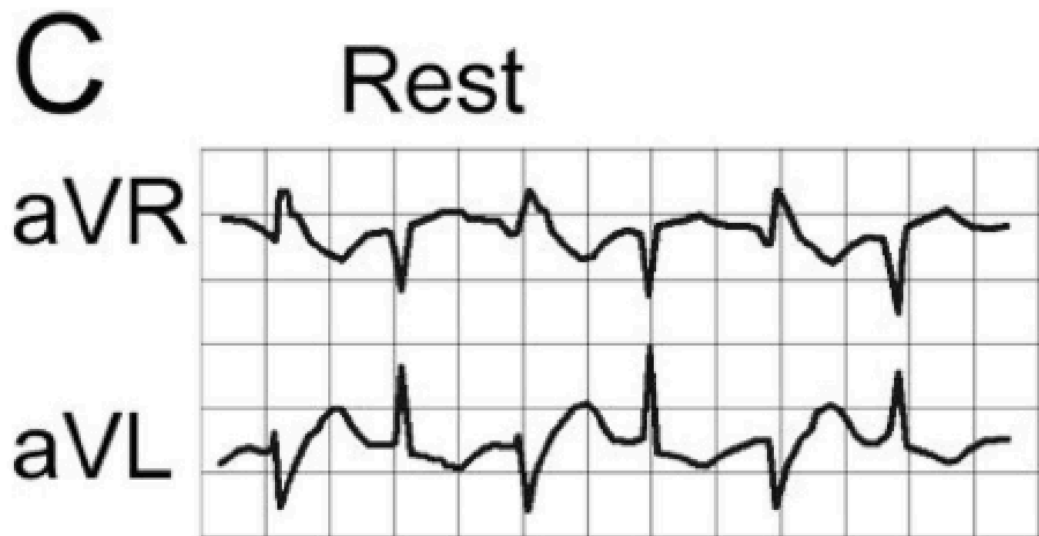
Bellono et al., 2014

Синдром Андерсена-Тавила

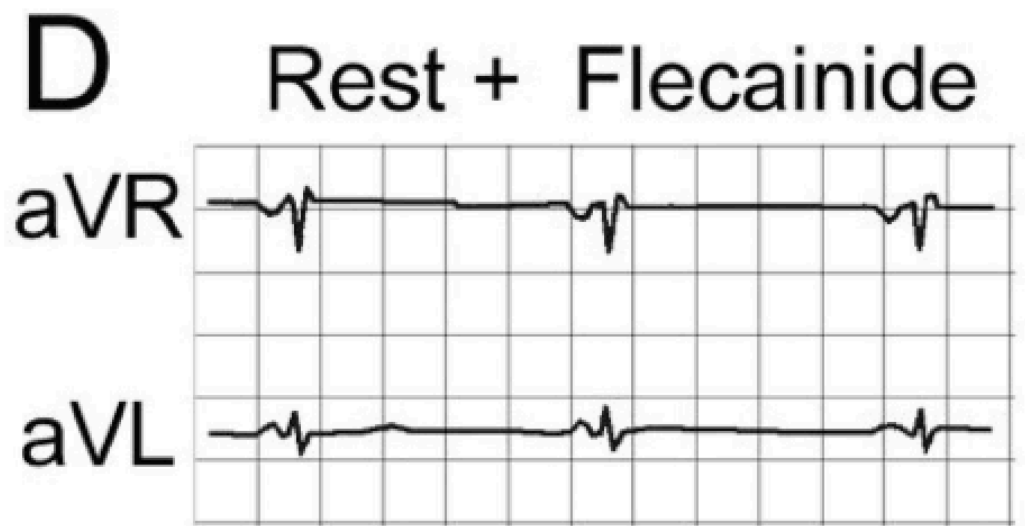
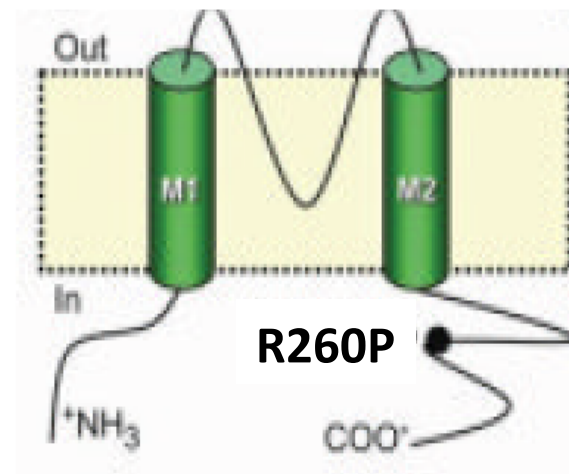
- Основные признаки:
 - эпизоды мышечной слабости (периодический паралич)
 - аритмия
 - нарушения развития
- Редкая генетическая болезнь
 - 1 на миллион



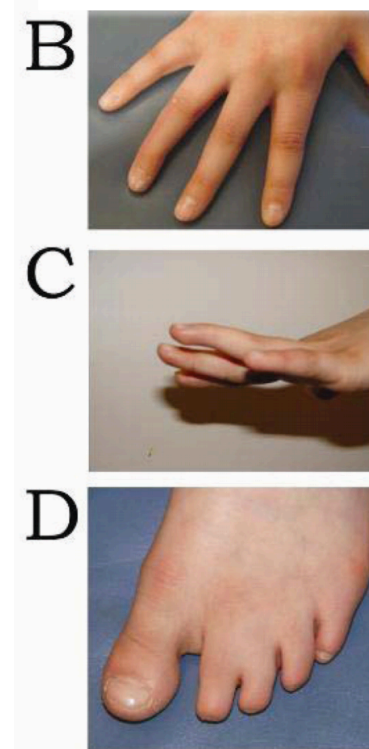
Синдром Андерсена-Тавила



Желудочковая тахикардия



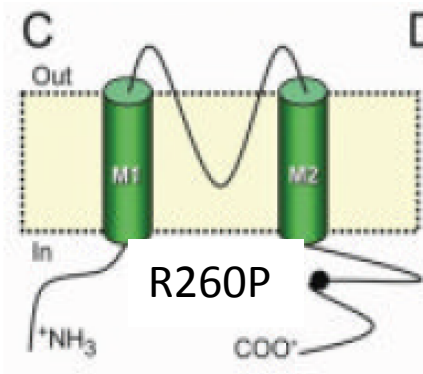
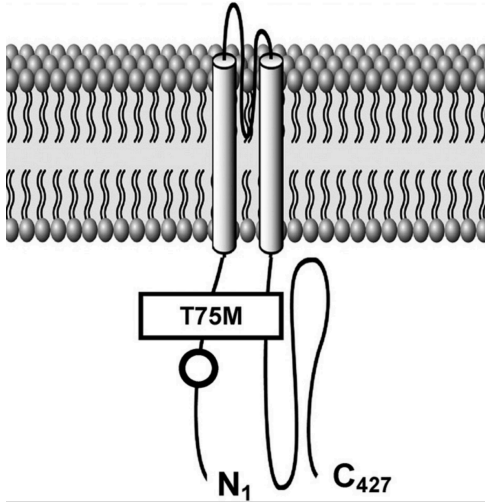
Flecaidine – блокатор Na каналов



Синдром Андерсена-Тавила

- Причина: мутации в K^+ канале KCNJ2 (Kir2.1)

KCNJ2 T75M



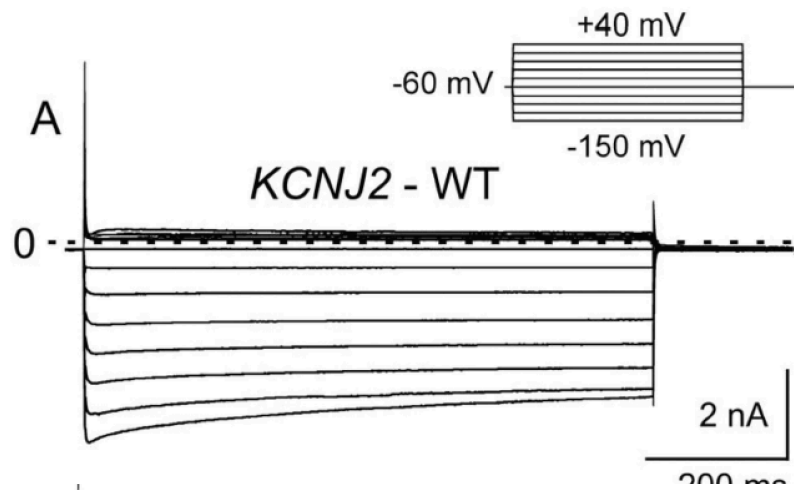
C

aVR

Rest



aVL



D

aVR

Rest + Flecainide



C

aVR

KCNJ2 - WT + R260P



На память

- Мутации хлорных и калиевых каналов могут приводить к таким разным типам генетических патологий как нарушение синтеза соединений или отклонения в развитии организма