جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

تاریچه فیبروز کیستیک[1] (CF):

در قرون وسطی عقیده بر این بود که کودکانی که پوست شور دارند سحر شده اند زیرا این کودکان اغلب دچار مرگ زودرس می شوند.

در این زمان FC یک بیماری ناشناخته بود [ ].

CF از سال ۱۹۳۰ به بعد به عنوان یک بیماری جداگانه شناسایی شد.

در سال ۱۹۳۸ شخصی به نام Dorthy Anderson از دانشگاه کلمبیا برای اولین بار علائم و نشانه هیا این بیماری را بطور کامل وصف کرد. او فرض کرد که بیماری های روده ای و کمبود ویتامین A که در بیماران CF دیده می شود ناشی از تحلیل پانکراس می باشد [ ]. به همین دلیل به این بیماری فیبروز کیستیک پانکراس گفته شد [ ].

در سال ۱۹٤۷، CF به عنوان یک بیماری وراثتی با وراثت اتوزوم مغلوب[2] مشاهده شد [ ]. در سال ۱۹۵۳، di sant Agnes از دانشگاه کلمبیا بعد از مشاهده دهیدراناسیون بیماران cf در هوای گرم

---

[1] - Cystic dibrosis
[2] - Autosomal recisive

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

نیویورک به جامعهٔ متخصصین اطفال گزارش داد که بیماران CF مقادیر زیادی یونهای سدیم و کلر در عرق ترشح می کنند . این مشاهدات منتهی به تکوین تست عرق iontophoresis به عنوان تست استاندارد cf شد [ ]. در سال ۱۹۸۰ دانشمندان به اختلالات بافت های پی و تحلیل در این بیماری پی بردند. در سال ۱۹۸۹ ، تیمی به سرپرستی Tsui و Riordan از بیمارستان کودکان تورنتو، ژن CF را کشف کرده و محصول پروتئینی آنرا CFTR[3] نام گذاری کردند. این ژن که برروی بازوی بلند کروموزوم v (7q) نقشه برداری شد، از کتابخانه CDNA ریه و عرق جداش د [ ]. در همین سال فراوانترین جهش این ژن یعنی Δf508 و توالی CDNA همزمان بالکوتیک ژن شناسایی شد [ ].

کشف ژن CFRT منجر به مطالعهٔ بیشتر جهش های این ژن با روش های مختلف مولکولی و کشف ٥ راهکارهای مختلف جهت درمان و یا بهبود بیماران شد. به طوری که از سال ۱۹۸۹ تا کنون بیش از ۱۰۰۰

[3] - Cysticx fibrosis Transmembrane conductance regulator

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

جهش در ژن CFRT شناسایی شده است که فراوانی آنها بسته به شرایط جغرافیایی و نژادی، متفاوت می باشد.

تشخیص ژن:

در ابتدا به دلیل شیوع بالای CF، خصوصاً میان سفید پوستان (با بروز $\frac{۱}{۷۷۰۰}$-$\frac{۱}{۱۷۰۰}$) [ ] و فقدان درک پاتوفیزیولوژیکی لین بیماری ، CF هدفی برای کلونینگ موقعیتی[4] شد. از آنجا که هیچ اخلال کروموزومی ساختاری در CF مشخص نشد، مطالعات پیوستگی برای تعیین محل و کلون کردن ژن عامل بیماری استفاده شد [ ].

دو عامل مهم در حقیقت این مطالعات در CF نقش داشتند که شامل موارد زیر می باشند.

اولاً تک ژن بدون بیماری که باعث شد از پیچیدگی های مطالعات پیوستگی در بیماریهای چند ژنی پرهیز شود. ثانیاً تعداد زیاد خانواده های مبتلا، باعث شد که مطالعات پیوستگی با استفاده از نشانه های چند شکلی صورت گیرد و مکان ژن تعیین شود [ ].

---

[4] - Positional Cloning

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

در ابتدا در سال ۱۹۸۵، ارتباط بین CF و چند شکلی پروتئین آنزیم پاراکسوناز بدست آمد [ ]. سپس با بررسی تعداد زیادی خانواده های مبتلا به CF و مطالعهٔ صدها نشانهٔ ژنومی[5]، سرانجام پیوستگی یم نشانهٔ DNA برروی بازوی طویل کروموزوم V به نام D7515 با جایگاه ژن CF اثبات شد.. به این ترتیب معلوم شد ژن CF در نیمه باز.وی طویل V قرار دارد [ ].

با شناسایی و بررسی نشانه های بیشتر با استفاده از مطالعات پیوستگی، دو نشانه نزدیکتر، به محل ژن CF (پروتوانکوژن[6] MET و D758) مشخص شد. پرتو وانکوژن MET به عنوانم نشانهٔجلویی[7] که در سمت سانترومژی ژن CF قرار داشت و نشانه D758 به عنوان نشانه عقبی[8] بود و در سمت تلومری قرار می گرفت. به این ترتیب جایگاه ژن CF در ناحیهٔ 7q31-32 قرار گرفت.

---

[5] - Marker
[6] - Protooncogene
[7] -
[8] - Distal

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

با بررسی میوزی و کراسینگ آور، فاصلهٔ بین جایگاه ژن CF و نشانهٔ D758، ۱ تا ۲ سانتی مورگکان تخمین زده شد. همچنین فاصلهٔ بین پروتوانکوژن MET و D758، ۱/۵ مگا باز تعیین شد [ ].

در مرحلهٔ بعدی با بررسی طبقه بندی شده و منظم نشانه های بیشتر DNA از کتابخانه DNA ژنومی مربوط به کروموزوم V به روشی نقشه برداری اشباع[9]، دو نشانهٔ نزدیکتر به ژن CF را در فاصلهٔ کمتری از یکدیگر پیدا کردند. این دو نشانهٔ D75340 و D75122 بو.دند [ ]. سپس با نقشه بردئاری فیزیولوژنتیکی ترتیب این ٤ نشانه به این صورت مشخص شد. D758 – D75122 – D75340 – MET.

بعد از شناسایی نشانه ها با استفاده از نقشه برداری فیزیکی (قدم زدن کروموزومی[10] و پرش کروموزومی[11]) نواحی مجاور ژن CF همراه با نشانه های موجود در این نواحی کلون شد. این ناحیه ۲۸۰

---

[9] - Suturation
[10] - Chromosome walking
[11] - Chromosome jumping

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

کیلو باز طول داشت. و برای بررسی ژن نماینده[۱۲] مورد بررسی قرار گرفت. سپس برای نسبت دادن قطعه ای از این ژن با ژن CF از اثر آنزیم های محدودالاثر استفاده شد. با استفاده از نقشه هیا مربوط به این آنزیم ها مشخص شد که ژن CF در یک قطعهٔ ۳۸۰ کیلوبازی رقار دارد. کلون کردن چجنین قطعهٔ بزرگی، بررسی ناحیه ای از DNA که ژن CF را در بر می گرفا، امکان پذیر ساخت. چون بیشتر قسمتهای DNA رونویسی نیم شوند استفاده از روش هایی برای تشخیص توالی های رمز گردان در این ناحیه الزامی بود [ ]. با استفاده از روش Zooblot که در واقع توالی های حفظ شده بین گونه ها مورد بررسی قرار می گیرد.

چهار توالی نسخه برداری شده و محافظت شده در این ناحیه کلون شده مشخص شد کز بین آن ها یک ناحیه دارای منطقهٔ منحنی از CPG مباله نشده وجود داشت. در ژنوم انسان این مناطیق با انهای لبه ژنهای فعال ارتباط دارند [ ]،

---

[12] - Candidat gene

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

با بررسی کتابخانه های مختلف CDNA توسط این قطعه جدا شده، نهایتاً از کتابخانه های CDNA مربوط به غدهٔ عرق و ریه [ ] یک کلون CDNA جدا شد که یک رونوشت mRNMA ای ٦/٥ کیلو بازی را در روش لکه گذاری نودرن از RNA همین غدد شناسایی می کرد. با استفاده از این DNA به عنوان دستواره[۱۳]، چندین کلون CDNA دیگر که با آن همپوشانی نشان دادند و با هم ناحیهٔ رمز گردان را در بر می گرفتند جداسازی شد. هیچ کدام از کلوخه های جدا شده رونوشت کامل را نقش این ژن در بیماری توالی ژن با توالی CDNA غدهٔ عرق فرد بیمار مقایسه شد. توالی CDNA فرد بیمار، حذف سه باز را که باعث از دست دادن نیل آللانین در موقعیت اسید آمینهٔ ٥٠٨ پلی سپتید شد، نشان داد این جهش تقریباً در ٧٠ درصد کروموزومهای CF یافت شد و برروی هیچ کدام از کروموزوم های نرمال یافت نشد که نشان داد این ژن مستقیماً در بیماری نقش دارد [ ].

تأیید تشخیص ژن:

---

[13] - Probe

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

شواهدی که نشان داد ژن شناسایی شده، در بیماری CF نقش د ارد عبارت بودند از:

۱. با بررسی های نودرن بر RNA در بافتهای مختلف، رونوشتهای RNA در ششها، کولون، غدد عرق، جفت، کبد به یک اندازه و در پانکراس و پولیپ های بینی به مقدار بیشتر یافت شومد و در مغز، غدد فوق کلیوی و فیبروبلاستها رونوشتی یافت نشد. به نظر می رسید ژن CF در اکثر بافتها به ویژه در بافتهایی که در بیماران CF به شدت درگیر می شوند بیان می شود. بنابراین بین الگوی بیان ژن CF و آسیب شناسی بیماری ارتباط وجود دارد [ ].

۲. علاوه بر جهش DF که ۷۰ درصد کروموزوم هیا جهش یافته دیده شد و در هیچ یک از کروموزوم های سالم تشخیص داده نشد. چندین جهش دیگر در ژن CFTR در بیماران مبتلا به CF شناسایی شدند. این نشان دهندهٔ این موضوع است که جهش ها در ژن CFTR عامل بیماری هستند. [ ].

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

۳. پس از ورود DNA که دارای CFTR با طول کامل دو به دو سلولهای کشت داده شدهٔ مجاری تنفس و پانکراس بیماران، نقص انتقال کار در این سلولها برطرف شد.

ساختار ژن

CF در اثر اختلال در عملکرد ژن CGTR ایجاد می شود. این ژن که در سال ۱۹۸۹ از کتابخانهٔ CDNA ریه و مجرای عرق جدا شد[ ] ، ۲۳۰۰۰۰ جفت باز طول داشته و دارای ۲۷ اگزون[14] کد کننده می باشد [ ]. این اگزونها از ۳۸ تا ۷۲٤ کیلو باز طول دارند [ ]. اگزونهای ششم، چهاردهم و هفدهم لین ژن با دو پسوند a و b نشان داده می شوند این نحوهٔ نام گذار جنبهٔ تاریخی[15] دارد [ ]. طول mRNA حامل این ژن، بدون اینترون ٦۱۲۹ جفت باز بوده که تنها حدود ٤٤٣ جفت باز آن کد کننده است.

---

[14] - Exon
[15] - Historical

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

پروموتور[16] ژن CFTR منحنی از GC می باشد و چندین ناحیهٔ شروع نسخه برداری مختلف، نواحی ۱+ ، ۶۰+، ۷۰+، ۱۰۰+ ، در این ژن وجود دارد [ ].

از آنجا که پروموتور این ژن ویژگی های پروموتورهای خانه دار[17] را دارد. مکان های شروع نسخه برداری مختلف، بیان ژن را تنظیم می کند. الگوی این بیان مخصوص بافتی و زمانی[18] می باشد [ ].

یک قطهٔ DNA در فاصلهٔ ۲۲۶- تا ۹۸+، نشخه برداری را کنترل و جمایت می کند.

داده های تجربی نشانم دادند که SPI به حصیهٔ GT با توالی (GTGGGTGGAG) که در ناحیهٔ ۱۳۰- از ژن cftr قرار دارد باند می شود. [ ]. این حصیه نسخه بردایر از پروموتور ژن CFTR را تشدید می کند.

---

[16] - Promoter
[17] - hOUSHEEPING
[18] - Tissue and time specific

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

مطالعات نشان می دهد که SP1 به ناحیهٔ پایین دست[19] جعبـهٔ GT نیز هلاوه بر خود جعبهٔ GT باند می شود و احتمالاً نواحی شروع نسخه برداری (از ۹۶- تا ۹۸+) را در بر می گیرد. (شکل)

پردازش مختلف رونوشـتهای ژن CFTRV مخصـوص زمـاین و بافتی می باشد.

انواع مختلف رونوشتهای ژن CFTR که ناشـی از پـردازش هـای مختلف می باشند و در افراد سالم و CF مشخص شده انـد ماننـد ex04 (رونوشت بدون اگزون ٤) [ ] – exo9 [ ] - دخول[20] جفـت بازی در اینترون ۱۰ [ ]. Ex012 [ ].

نوع ex05 متحصراً در قلب می باشد و عما آن ناشناخته است [ ]. مقدار نوع ex09 که باعث ایجاد پروتئین غیرفعـال مـی شـود، بـین بافتهای مختلف تفاوت دارد و در مجرای وازدفـران بیشـتر از اپـی تلیوم بینی است [ ]. برخی دیگر از رونوشتهای ژن CFTR باعـث

---

19 - Downstream
20 - Insertior

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

ایجاد CFTR با فعالیت کاهش یافته می شوند که در طول تکامل ممکن است جایگزین رونوشتهای طبیعی شوند [ ] . این مثالها همگی نشان می دهند که پردازش های مختلف رونوشتهای CFTR باعث تنظیم و یا عمل CFTR می شوند. [ ].

ساختار پروتئین CFTR

ژن CFTR یک پروتئین ۱۴۸۰ اسید آمینه ای را با ساختار متفاوت کد می کند. این پروتئین در غشاء قاعده ای – جانبی و غشاء راسی سلولهای تلیان [ ]، در برخی از بافتهای غیر اپی تلیان مانند ماستوسیت های قلبی [ ] و در غشای اجزای درونی مانند لیزوزوم، گلرمی و اندوزوم ها یافت می شود [ ]. همچنین بررسی های MRNA به روش RT-RR نشان دهندۀ وجود رونوشتهایی از ژن CFTR در سلولهای غیر تلیال مانند لتوبلاسهای تغییر یافته با ویروس اباستین بار [ ] می باشد.

این پروتئین در واقع یک پروتئین چند دامنه ای دوده و از دو تکرار، هر کدام با یک تغییر تغییر یافته با ویروس اپاستین بار [ ]. می باشد.

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

دامنهٔ تراغشایی (TMD) که خود مرکب از ٦ مارپیچ تر اغشایی[۲۱] است و یک دامنهٔ باند شونده به نوکلئوتید[۲۲] (NBD) ، تشکیل می شود.این دوتکرارتوسطیک دامنهٔ متغنی[۲۳] ، با خاصیت آبدوستی، از یکدیگر جدا می شوند. این ویژگی ها مخصوص یک خانوادهٔ بزرگ از پروتئین ها به نام پروتئینهای ABC[۲٤] می باشد که در پریوکاریوتها و یوکاریوتها یافت می شوند. CFTR عضوی از این خانوده می باشد. [ ] . دامنهٔ R مخصوص پروتئین CFTR بوده و در سایر پروتئینهای ABC وجود ندارزد

بخش های مختلف پروتئین CFTR [ ].

الف. دامنه های تراغشاائی (TMD): پروتئین CFTR توسط ۱۲ مارپیچ تراغشائی آیگویز[۲۵] (TM2-TM1) که در دانهٔ تراغشائی را تشکیل می دهند، در دو لایه لیپیدی غشای پلاسمایی رقار می گیرد. این قطعات منفذی را به عنوان کانال کلر در غشاء تشکیل می دهند [

---

21 - Transmembrane helices
22 - Nucleotide Binding Domain
23 - Regulatory domain
24 - ATP binding cassette
25 - transmembrane

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

[. مارپیچ های تراغشایی ۱ و ٦ از اولین دامنهٔ تراغشایی (TMD_1) با دومین دامنهٔ تراغشائی (TMD2) واکنش نشان می دهد.

بررسی ها نشان می ده که اسیدهای آمینه موجود در مارپیچ های تراغشایی ۱ و ۲و و۳ در تشکیل منفذ لوین نقش دارند [ ]. این پروتئین دارای ٦ حلقه خارج سلولی[٢٦] و ٤ حلقه سیتوپلاسمی می باشد. همچنین دو جایگاه گلیکوز ملامیون در چهارمین حلقهٔ خارج سلولی بین قطعات بین غشایی ٧٦ و ٨ [ ] برروی دو اسید آمینه شناسایی شده است [ ]. بعلاوه به نظر می رسد که محلهایی کهئ اسید آمینه های ۳۵۱ و ۳۵۳ قرار دارند انتخاب کاتیون – آنیون را مشخص می کنند [ ].

ب. دامنه هیا باز شونده به نوکلئوتید (NBD)

دامنه های باز شونده به نوکلئوتید NBD1 و NBD2 در داخل سلول و مجاور دامنه های دامنه های تر غشایی قرار دارند. (توالی رمز گردان NBF1 در اگزونهای ۹ تا ۱۲ و تولی رمزگردان NBD2 در اگگزونهای ۱۹ تا ۲۳ می باشند) [ ]. این دو دامنه بعد از فسفریزه

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

شدن R با واسطهٔ CAMP و به CAMP، به ATP اتصال می یابند و آنرا هیدرولیز می کنند [ ].

پلی پپتویی که تنها دارای NBD1 است دارای فعالیت دائمی انتقال دهندگی یون کلر می باشد. این مطلب نشان دهندهٔ این است که این دامنه اطلاعات لازم برای ایجاد کانال یون کلر که با CAMP و ATP تنظیم نمی شوند و همیشه فعال است را دارا می باشد [ ].

توالی اسیدهای آمینه در NBD1 و NBD2، ۲۹ درصد به یکدیگر شباهت دارند [ ]. بنابراین دو دامنهٔ NBD از لحاظ ساختار اولیه و عملکرد شباهت کمی به یکدیگر دارند. یعنی عدم تشابه و شواهد دیگر، مضاعف شدن اگزونهای رمز گردان آنها را طی تکامل این ژن رد می کند [ ].

هرکدام از این دامنه ها، دارای موتیف های[۲۷] باند شوندهٔ لازم برای باند شدن به ATP و هیدرولز آن می باشند [ ]

ج. دامنهٔ تنظیمی (R):

---

[26] - Extracellular Loops
[27] - motifs

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

توالی رمزگردان دامنهٔ R که مخصوص پروتئین CFTR است در اگزون ۱۳ قرار دارد. این دامنه به طور کامل در سمت سیتوپلاسمی غشاء قرار دارد. و دارای تعداد زیادی اسید آمینه باردار و چند جایگاه فسفریته شدن که در تنظیم کانال نقش دارند، می باشد. در این دامنه چند توالی مورد توافق قوی برای فسفریله شدن توسط پروتئین کیناز A (PKA) و جندین توالی فسفریله شدن توسط پروتئین مکیناز C (PKC) شناسایی شده است [ ]. PCK به تنهایی دارای اثر فعال کنندگی کمی می باشد ولی بر قابلیت اثر قابل توجهی دارد. فسفریله شدن دامنهٔ R توسط PKA باعث تغییر شکل سه بعدی این دامنه و باز و بسته شدن کانال می شود.

پروتئین های مجاور CFTR و نقش آنها:

اخیراً شبکه کمپلسکی از پروتئین هائی که CFTR را در غشای سلولی احاطه می کند و نحوهٔ واکنش آنها با یکدیگر مورد توجه قرار گرفته است. برخی از این پروتئین ها که تا کنون شناسایی شده اند

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

شامل پروتئین های PDZ[۲۸]، پـروتئین کینـاز فعـال شـونده بـا AMP (AMPK)[۲۹] و Syntaxin 1A و ۲- باشند که هرکدام اعمال خاصی را بر عهده دارند. [ ]

پروتئین های PZP:

این پروتئین ها دارای دامنهٔ PDZ مـی باشـند (علـت نـام گـذاری ایـن دامنـه تحـت عنـوان PDZ ایـن اسـت کـه ایـن دامنـه اولـین بـار در ۳ پروتئین به نام های ZO-1 و DLg و PSD-95 که حروف اولشـان P و D و Z است یافت شدند).

EBP50 [۳۰] نمونه ای از پروتئین های PDZ می باشد . دامنـهٔ از ایـن پروتئین بـه انتهـای C[۳۱] از CFTR بانـد مـی شـود. ایـن پـروتئین بـا اتصال به پروتئین دیگری به نام ezrin که یک پروتئین به دام اندازندهٔ PKA می باشد، باعـث نزدیـک شـدن دامنـهٔ R بـه PKA و درنتیجـه افزایش کارائی و سرعت انتقال سیگنال می شـود. همچنـین ezrin بـا

---

28 - PDZ Proteins
29 - AMP – activated protein
30 - Ezvin binding proteins 50
31 - C- terminal

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

انتقال به اکتین ها باعث نگه داشتن CFTR در غشاء رأسی سلولهای اپی تلیال می شود.

AMPK نیز با اتصال به انتهای C از CFTR و فسفریله کردن آن باعث غیرفعال شدن این کانال می شود. به دلیل اینکه پروتئین CFTR هنگام فعالیت، ATP مصرف یم کند، AMPK هنگام خالی شدن سلول از ATP، این کانال را مهار می کند.

Syntaxin 1A:

Syntaxin 1A یک پروتئین تراغشایی است که در غشای نورونها، سلول های اپتی تلیال مجرای هوایی و روده وجود دارد. این پروتئین با توالی های اسیدی در انتهای $N^{۳۲}$ از CFTR واکنش نشان می دهد. این توالی های اسیدی همچنین به دامنهٔ تنظیمی CFTR باند می شوند. Syntaxixin 1A، CFTR را از راه دور مهار می کند: در یک راه که در هنگام تزریق آن به تخمک های گزنوپوس دیده شده ات، نقل و انتقال CFTR را به غشالی سلولی مهار می کند. (مکانیسم

[32] - N-terminal

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

دقیق این عمل ناشناخته می باشد [ ] و دورهٔ دیگر باعث جلـوگیری از فعالیت انتقال کلر XFTR می شود.

پرونئین AP-2:

CFRT همچنـین بـا اتصـال بـه کمـپلکس پروتئینـی بـه نـام AP-2 اندوسیتوز، بهع وزیکولهای پوشیده از کلاترین باند می شـود. وجـود تیروزین در انتهای C از CFRT برا ی این اتصال ضروری است. این وزیکولها باعث ورود CFRT به اجزای اندوزوم می شوند [ ].

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

اعمال CFTR:

پروتئین CGTR یک پروتئین با اعمال چند گانه[۳۳] می باشد. این پروتئین نه تنها به عنوان کانال انتقال کلر عمل می کند بلکه باعث تنظیم کانالهای دیگر نیز می شود [ ]. و علاوه بر یونها، ATP را نیز تنظیم یم کند [ ]. این پروتئین قادر به انتقال مولکگولهای مانند قندها، لیپیدها – فسفالتهای معدنی در عرض غشاء می باشد [ ].

۱. کانال انتقال کلر: این پروتئین یک انتقال دهندهٔ ARP/ABC آز می باشد و در غشای سلولهای کبد – ریه – پانکراس مجرای گوارشی و تناسلی – پوسیت نقش انتقال یون کلر را ایفا می کند [ ].

این کانال از طریق فسفریله شدن و البته به CAMP و ATP داخل سلولی تنظیم می شود و برای آنینونماسیت به کالتیونها به صورتی انتخابی[۳۴] عمل می کند و ترتیل نفوذپذیری آن برای آنیونها به صورت زیر است $\overline{Br} > C\bar{l} > \bar{I} < \overline{F}$ [ ] در سلولهای نرم، عوامل β

---

[33] - plioropic functions
[34] - selection

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

آدرنرژیک با افزایش camp، باعث فعال شدن کانال CFTR می شوند [ ].

عمل تنظیم CFTR به عنوان کانال کلر از مطالعه برروی خصویات ساختاری پروتئین CFTR بدست آمد که با مشاهدات بالینی در سلولهای بیماران مبتلا به CF سازگار بود. [ ]

شواهد تجربی مبنی بر عمل CFTR به عنوان کانال کلر عبارت بود از ۱. با تجلی CDNA طبیعی CFTR در رده های سلولی [ ] اپی تلیسال گرفته شده از بیماران CF، نقص نفوذپذیری کلر وابسته به CAMP جبران شد. همچنین با تجلی CFTR در رده های سلولی گرفته شده از بافتهای اپی تلیال (مانندCHO)[۳۵] که از خود فعالیت کانال کلر وابسته به CAMP نشان نمی دهند، ترشح کلر وابسته به CAMP مشاهده شد و بین مقدار پروتئین و میزان ترشح ارتباط خطی وجود داشت [ ]. ۲. با دوباره سازی[۳۶] غشای دولایهٔ لیپیدی در حوضر CFTR فعالیت کانال کلر وابسته به CAMP مشاهده شد [ ].

---

[35] - chines hamster ouary
[36] - reconsititution

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

۳. با تغییر بعضی از اسیدهای آمینه باردار در بخشهای تراغشایی که در هدایت یونی کانال نقش مهمی ایفا می کنند، مثلاً جایگزینی لیزین در محل پذوتئین به جای اسید گلوتامیک در TM6 نفوذپذیری به کلر در CFTR تغییر کرد [ ].

نحوهٔ تنظیم عمل انتقال دهندگی کلر در CFTR

به طور کلی تنظیم CFTR بسیار پیچیده است. چندین کنیاز مختلف مانندPKA، PKC، PKG (پذوتئین کنیاز وابسته به CAMP حلقوی) و پروتئین کنیاز وابسته به کلسیم – کالمر دولین [ ] باعث فعال شدن این پروتئین می شوند ولی فقط رابطهٔ PKA با فعالیت CFTR به طور کامل توضیح داده شده است [ ]. نقش پروتئین کنیاز وابسته به کلمودولین در محیط شیشه مشخص شده است [ ]

مدل ساده فعال شدن و تنظیم CFRT

در ابتدا دامنهٔ R توسط PKA وابسته به CAMP به میزان جزئی فسفریله می شود، این پدیده با القای بار منفی به دامنهٔ R باعث تغییر شکل فضایی این دامنه [ ] و جدا شدن آن از منفذ [ ] می شود. تغییر

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

شکل فضایی دامنهٔ R با رها ککردن NBD1، تمایل به باند شدن دامنهٔ NBD1 به ATP را افزایش می دهد. هنگامی که ATP توسط دامنهٔ NBD1 تجزیه شود، کانال باز شد و یونهای منفی مطابق با شیب الکتروشیمیایی از منفذی که توسط دامنه های تراغشایی ایجاد می شود عبور می کند. هنگامی که دامنهٔ R بطور کامل فسفریله می شود، NBD2 نیز به ATP باند شده و این عمل به نوبهٔ خود منجر به پایدار ماندن حالت باز کانال و در نتیجه بازماندن طولانی تر آن می شود. سپس در مرحلهٔ بعد هنگامی که ATP در NBD2 هیدرولیز یم شود محصول adp و حهٔ از دامنه های NBD آزاد شده و کانال بسته خواهد شد [ ]. تا زمانی که دامنهٔ R فسفریله است چرخه های باند شدن و هیدرولیزATP در دامنه های NBD و درنتیجه باز و بسته شدن کانال ادامه پیدا می کند و هنگامی که دامنهٔR توسط مسفاتاز (برای مثال PP2A، PP2C) [ ] فسفریله شد، دامنه های NBD قادر به باند شدن ATP نیست و کانال تا فسفریله شدن دوبارهٔ R توسط PKA بسته خواهد شد. حذف اسیدهای آمینه

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

موجود در مکانهای ۷۶۰ تا ۷۸۳ باعث ایجاد کانال کلری می شود که همیشه باز است. این نشان می دهد که اسیدآمینه هیا موجود در این محلها برای بسته ماندن کانال در حالت غیر فسفریله دامنهٔ R لازم می باشند. همچنین حذف ناحیهٔ ۸۱۷ تا ۸۳۸ که در بر گیرنهٔ اسیدهای آمینه باردار می باشند باعث ایجاد یک کانال کلر و غیرحساس به PKA می شود که نشامن دهندهٔ این است که این ناحیه برای تحریک لازم می باشد [ ].[۳۷]

۲. شکل تنظیم کانال برون ده جبرانی کلر (ORCC)[۳۸]

CFTR همچنین در تنظیم کانالهای دیگر نقش دارد. یکی از این کانال ها، کانال ORCC نی باشد. ORCC کانال دیگر انتقال کلر در غشای فوقانی (سمت مجرای) سلولهای اپی تلیال است. این کانال اثر دو طرفه[۳۹] دارد ولی علت نام گذاری آن این است که هنگامی که کلر بایستی ترشح ود، این کانال بیشترین بار را متحمل می شود. [ ]

---

[37] - Epithelial sodium channel
[38] - outwardly sodium channel
[39] - Bidirectional

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

پیشنهاد شده است که CFTR عمل تنظیمی خود بر کانال ORCC را از طریق ATP اعمال می کند. با افزایش کلر داخل سلول، CFTR به ATP نفوذپذیر شده و آنرا به خارج سلول انتقال می دهد. ATP خارج سلولی ORCC را فعال کرده و منجر به حرکتکلر اضافی به خارج می شود [ ]. وجود دامنه های NBDT و R برای این عمل CFTR ضروری می باشد [ ].

۳. تنظیم کانال سدیم اپی تلیال (Enac)[٤٠]

تنظیم حرکت آب و سدیم در غشای فوقانی سلولهای اپی تلیال، توسط کانال Enac و در غشاء قاعده ای – جانبی توسط پمپ سدیم – پتاسیم ATP از ‹ انجام می گیرد. مطالعات نشان می دهد CFTR در مجرای هوائی باعث مهار کانال توسط CRTR احتمالاً مخصوص بافت بوده و بیاز به عوامل مخصوص سلولی تنظیم کننده دارد. [ ] جهت های G551D باعث می شود که CFTR اثر روی Enac نداشته باشند.

٤. تنظیم کانال انتقال دهندهٔ ATP

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

در مورد انتقال ATP به خارج سلول عقابد ضد و نقیضی وجود دارد [ ]. اما مطالعات اخیر نشان م یدهد که CFTR قادر به تنظیم یک کانال مجرای انتقال دهندهٔ ATP می باشد. تحریک این کانال ATP، وابسته به CFTR می باشد. زیرا هیدرولیز نوکلدوتید و فسفریلاسیون CFTR فعالیت کانال ATP را تنظیم می کند [ ]. سلولهای غیر CF، از طریق آزاد کردن ATP توسط کانال مجرای ATP، به شوک هیپوتونیک واکنش می دهند. این ATP سپس به یک گیرنده پورینرژیک[41] باند شده و باعث فعال فعال شدن انتقال کلر و کاهش حجم حجم سلول می شود. این ویژگی را کاهش حجم تنظیم شده گویند که برا جلوگیری از تورم سلول می باشد [ ]

۵. تنظیم کاتالهای پتاسیم

همچنین CFTR با افزایش حساسیت کانالهای پتاسیم به مهارکننده های این کانالها، مانند ترکیبات سولفونیل اوره باعث مهار این کانالها می شود [ ]

---

[40] - Epithelial sodium channel
[41] - Purinergic

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

٦. تنظیم جریانهای انتقال کلر که وابسته به یونهای کلسیم است

CFTR باعث مهار کلر که وابسته بـه کلسـیم اسـت یـم شـود. جهـش ΔF508 در ژن CFTR منجر به تولید پروتئینی می شود که فاقد ایـن اثر می باشد [ ].

۷. تنظیم کانالهای انتقال دهندهٔ بی کربنات ($Hco\bar{3}$)

کانالهای انتقال کربتان در حالت نرمال باعث خنثی شـدن اسـید معـده در روده می شود. و شرایط برای اعمال آنزیم ها مناسـب مـی شـود. در بیماران شدید CF با فنوتیپ PI این وضعیت وجود ندارد و آنـزیم های پانکراس دچار نقص می شوند. در این شرایط مکملهـای آنزیمـی جهت بهبود شرایط بیماران ضروری است. [١٤ جلالی Pilot]

۸. اسیدی کردن اندامکهای داخل سلول و تنظیم الحاق اندوزرم

کانلهای کلر احتمالاً می تواننـد فعالیـت پمـپ پروتـون ($ATP\text{-}H^+$ آن، پروتون را به داخل سلول پمپ کرده و پتانسـیل مثبـت داخـل انـدامک بالا رفته و نهایتاً از پمپ شدن پوتونهای بعدی بـه انـدامک جلـوگیری می کند. کانال کلر با ورود به داخل، این پتانسـیل را تعـدیل مـی کنـد.

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

اندامکهایی که کانال کلر در آنها مشاهده شده است شامل دستگاه گلژی، لیزوزوم. وزیکولها پوشیده از کلاترین و اندوزوم ها می باشند [ ].

پیامدهای CFTR غیرطبیعی در سلول

کانال آنیونی CFTR هم ترشح و هم در جذب نقش دارد. بنابراین فقدان آن باعث ایجاد رنج وسعی از علائم مختلف می شود [ ].

مجاری هوائی بیماران CF از یک لایهٔ مولکولی تشکیل یم شود. کم آب و غلیظ شدن موکوس نه تنها ناشی لز ترشح یون کلر، بلکه افزایش جذب سدین توسط کانال سدیم اپی تلیال ریوی می باشد [ ]. که باعث ایجاد فشار اسمزی بالا در داخل سلول شده و آب زیادی از درون مولکولی توسط سلول جذب می شود. این حالت در مجرای پانکراس و در دستگاه تناسلی نیز اتفاق می افتد کامالهای کلر در سلولهای CF، در مجاری عرق نیز دچار نقص شده و منجر به ایجا عرق با مقادیر زیاد کلر سدیم (عرق شور) می شوند. ولی در این مجاری هوائی، اختلال جذب سدیم و کلر توسط سلول باعث

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

ایجاد مقادیر زیاد کلرید سدیم در عرق و نه در داخل سلول می شود [ ] شکل [ ] تصور می شود که ارتباط بین ترشح کلر و جذب سدیم توسط CFTR انجام می گرد [ ]

در مجرای هوائی در فقدان CFTR، CAMP باعث افزایش فعالیت جذب کانال Enac می شود و این عمل را با افزایش احتمال باز شدن این کانال انجام می دهد. در حالی که در خصوص CFTR، تحریک CAMP باعث کاهش احتمال بازشدن کانال سدیم درنتیجه کاهش جذب یونهای سدیم در عرضه تلیوم می شود [ ]. به این ترتیب، CFTR در سلولهلی یون درای اثر تنظیمی برروی فعالیت کانال Enac می باشد.

اثر CFTR برروی کانال Enac در مجرای عرق، معکوس می باشد. به نحوی که بررسی کانال Enac و CFTR انسانی درون رو[۴۲] در این مجرا، نشان داد که فعالیت CFTR باعث تحریک انتقال یونهای سدیم توسط کانال Enac می شود [ ]. این مطلب نشان می دهد که

---

[۴۲]- Endognous

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

تنظیم کانال سدیم اپی تلیال توسط احتمالاً در خصوص بافتی بوده و نیاز به عوامل تنظیم کننده مخصوص سلولی دار. از دیگر نتایج نقص CFTR، قلیائی شدن در درون اندامکهای داخل سلولی می باشد. دراین اندامکها گلیکوپروتئین هایی با الگوی دیگر گلیکوزیلاسیون غیر طبیعی ایجاد می شود و سیالیله شدن[۴۳] پروتئین ها کاهش یافته و سولفاته شدن افزایش می یابد [ ] شکل

[۴۳]- Sialylation

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

انواع جهش های ژن CFTR

تا بحال بیش از ۱۰۰۰ جهش مختلف در این ژن شناسایی شده است [ ]. که همگی تقریباً جز جهش های نقطه ای یا حذفهای کوچک (۸٤bp-۱) [ ] و تدرتاً حذف و اضافه های بزرگ می باشد [ ]. این جهش ها بر حسب نوع و محلی که در ژن ایجاد می شوند، عمل CFTR را به طرق مختلفی مختل می کنند [ ].

جهش های اشتباه معنی[٤٤] عمدتاً در دامنه های NBD و یا در مارپیچ های تراغشایی ایجا می شوند. در حالی که جهش های بی معنی[٤٥] و تغییر قالب[٤٦] عمدتاً در دامنهٔ R ایجاد می شود.

طبق دسته بندی smith و welsh [ ] جهش های ژن کلاً به ٤ دسته تقسیم می شوند. این سیستم دسته بندی هنوز هم در حد پایه ای، صحیح و قابل استفاده می باشد. ولی به هر حال با در نظر گرفتن فنوتیپهای مختلف CF که با جهش های خاص ژن CFTR [ ]

---

[٤٤]- Missense mutations

[٤٥]- Nonsense multation

[٤٦]- Frameshift and nonsense mutations

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

همراهند و بای در نظر گرفتن اثرات CFTR روی کانالهای یونی دیگر [ ]، تعداد دسته هیا جهش ها به ٦ عدد افزایش یافته است و در اینده نیز ممکن است بیشتر شود [ ] شکل

حال به توضیح ٦ دسته جهش می پردازیم.

دسته اول (کلاس I):

این دسته از جهش ها حدود ٥ درصد کل جهش های ژن CFTR را تشکیل می دهند [ ]. که عمدتاً از نوعه جهش های بی معنی، تغییر قالب و جهش های جایگاه پردازش[٤٧] می باشند [ ]. و منجر به خاتمهٔ زودرس نسخه برداری و ایجاد نسخه های پایدار mRNA و یا پروتئین های غیر طبیعی می شود. این پروتئین ها اغلب ناپایدارند و به زودی تجزیه می شوند و یا به میزان کمی فعالیت دارند [ ].

دسته دوم (کلاس II):

این دسته از جهش ها باعث بلوغ غیر طبیعی پروتئین CFTR می شوند. به طوری که پروتئین حاصله به میزان کافی ومؤثر گلیکوزیله

---

[٤٧]- Splice sitr mutations

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

نشده و یا می توان به سطح انتقال یابد [ ]. یعنی جهش ها عمدتاً از نوع اشتباه معنی و حذفهای اسید آمینه می باشند [ ] و باعث فنوتیپ شدید بیماری می شوند [ ].

فراوانترین جهش ژن CFTR یعنی $\Delta F508$، جز این دسته می باشد که در انتقال پروتئین به سطح سلول اختلال ایجادمی کند. در نتیجه پروتئین حاصله در شبکه آندوپلاسمی باقی مانده و در مسیر وابسته به پروتئوزوم تجزیه می شود [ ].

دسته سوم (کلاس III)

فعالیت طبیعی CFTR توسط فسفریلاسیون دامنهٔ R و باند شدن و هیدرولیز ATP در دامنهٔ NBD بوده و در باند شدن ATP به این دامنه ها و یا در تحریک کانال با ATP اثر دارند و منجر به کاهش فعالیت انتقال کلر می شوند [ ].

این دسته از جهش ها غالباً در ارتباط با تنظیم فعالیت کانال CFTR می باشند. به طوری که تنظیم آنرا مختل می کند [ ]. این جهش ها

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

عمدتاً از نوع اشتباه معنی می باشند و اغلب منجر به فنوتیپ شدید می شود [ ].

دسته چهارم (کلاس IV)

این دسته از جهش ها اسیدهای آمینه موجود در منفذ کانال را تحت تأثیر قرار می دهند و باعث تولید کانال CFTR با هدایت کلر ناقص می شوند. دراین گروه از جهش ها در بیشتر موارد فنوتیپ بالینی خفیف ایجاد می شود [ ] و عمدتاً باعث علائم خفیف می شوند که در هنگام بلوغ فرد دیده می شود [ ].

دسته پنجم (کلاس V)

جهش هایی که در ژن CFTR ایجاد می شوند، فقط فنوتیپ کامل CF ایجاد نمی کنند، بلکه دربیمارانی که تنها از فنوتیپ CF را دارند مانند فقدان دوطرفه مجرای وازدفران (CBAKD)[۴۸] [ ]، آزواسپرمی انسدادی [ ]، بروشکتاری منتشره [ ]، تریپینوژن بالا [ ] التهاب مزمن پانکراس [ ] دارند، یافت می شود.

---

[۴۸]- congenital bilaterAL ABSENCE OF LEAS DEFERENCE

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

جهش هایی که منجر به اینگونه بیماریها می وند اغلب مکانهای پردازش را تحت تأثیر قرار می دهند و باعث کاهش مقدار پروتئین CFTR طبیعی و فعال می شوند. درنتیجه فنوتیپ ایجاد شده خفیف خوهد بود. این نوع جهش ها عمدتاً جزء دسته پنج طبقه بندی می شوند. برخی جهش های این دسته، باعث اختلال جزئی در بلوغ پروتئین cftr می شوند. اما فعالیت این پروتئین طبیعی خواهد بود. [ ] همنطور که قبلاً بیان شد، CFTR نه تنها به عنوان کانال انتقال کلر است، بلکه تنظیم کننده کانالهای دیگر نیز مانند کانالهای ORCE و Enac و غیره می باشد. دسته ششم جهش ها ویژگی های تنظیم CFTR را تحت تاثیر قرار می دهند [ ].

SUGITA و همکارانش [ ] اشاره کردند، که یک پروتئین CFTR با دامنهٔ R طبیعی، برای فعال کردن یک کانال ATP همراه با CFTR لازم است. به این ترتیب جهش در ایم دامنه باعث ایجاد CFTR بدون توانائی فعال کردن و تنظیم کانال atp خواهد شد.

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

CFTR ناقصی که تنها NBDT دارد ایجا کانال کلر یم کند که هیشه فعال است. اما وجود NBD2 و دامنهٔ R برای تنظیم فعالیت ORCC لازم است [ ]. بررسی جهش ها نشان داد که دو جهش CFTR، A455E و G551D، هر دو باعث کاهش انتقال کلر می شوند ولی دارای اثر متفاوتی ریو تنظیم کانال ORCC می باشند. به طوری که A455E باعث ایجاد کانال کلری می شود که توانائی تحریک ORCC را حفظ می کند ولی G5510 باعث تشکیل کانال کلر بدون توانائی تحریک کانال ORCC می شود [ ].

همچنین برخی جهش ها عمل طبیعی CFTR را در بیشتر از یک مسیر مختل می کنند، بنابراین این دسته از جهش ها در دسته های مختلف طبقه بندی می شوند. برای مثال جهش Δ F508 باعث ممانعت از بلوغ (دسته دوم) و از طرفی باعث ممانعت از بلوغ (دسته دوم) و از طرفی باعث کاهش فعالیت کانال کلر (دسته سوم) می شود [ ]. شکل

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

جهش های ژن CFTR را یم توان بر اساس وضعیت درگیری پانکراس نیز به دو دستهٔ شدید و خفیف دسته بندی کرد. جهش های خفیف حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد کل جهش ها را در بر می گیرد، جز جهش های دستهٔ چهارم و پنجم طبقه بندی مذکور می باشند. و عمدتاً همراه با کارائی (PS)[۴۹] همراه بوده، در حالی که جهش های شدید همراه با بازسازی پانکراس (PI)[۵۰] می باشد.

[۴۹]- Pancreatic Sufficiency

[۵۰]- Panreatic Insufficiency

www.kandoocn.com