

Новые точечные мутации потенциал-зависимого канала Kv7.1, приводящие к развитию синдрома LQT

Научный руководитель – Соколова Ольга Сергеевна

Гибадуллина С.И.¹, Назарова А.С.², Пашиков А.Д.³

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра биоинженерии, Москва, Россия, *E-mail: sophia.gibadullina@gmail.com*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра биоинженерии, Москва, Россия, *E-mail: nazarova.al000@gmail.com*; 3 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра биоинженерии, Москва, Россия, *E-mail: alexpashkov2001@mail.ru*

Калиевые потенциал-зависимые каналы Kv7.1 представляют собой крупные мембранные белки. Функционально активный канал образуют четыре альфа-субъединицы (KCNQ1) и от 2 до 4 дополнительных субъединиц (KCNE1 или MinK). Основная их функция в организме - регуляция продолжительности потенциала действия желудочков сердца. Мутации белков, формирующих канал, являются причиной различных патологий сердца, чаще всего - причиной удлиненного интервала QT. Синдром удлиненного QT (LQTS) - одна из наиболее распространенных форм патологий ионных каналов сердца, характеризующаяся асинхронным и удлиненным интервалом реполяризации желудочков. Это может приводить к желудочковой тахикардии и внезапной сердечной смерти. Такие нарушения, в частности, передаются наследственно. Описано большое количество мутаций в генах калиевых каналов, проявляющихся в подобных симптомах и регистрирующихся как уменьшения токов, необходимых для своевременного затухания потенциала действия.

Данная работа посвящена исследованию двойной мутации в гене *kcnq1*, которая ведет к проявлению LQTS у пациента. В геноме исследуемого были обнаружены следующие од-нонуклеотидные замены: с.1011C>G (p.Leu337Met) и с.1025T>C (p. Leu342Pro). Одна из них (с.1011C>G) была обнаружена в 2017 г. [1], но ее функциональное влияние на работу калиевого канала ранее не было исследовано. Мутации расположены в трансмембранной спирали S6 (одна из порообразующих спиралей), что, предположительно, может значительно влиять на проводимость канала.

Мутации были введены в плазмиду, кодирующую последовательность гена *kcnq1*, как вместе (с.1011C>G + с.1025T>C) так и каждая по отдельности. Мутагенез был подтвержден секвенированием. Плазмиды были трансфецированы в клетки культуры яичника китайского хомяка (СНО-K1), совместно с плазмидой, кодирующей дополнительную субъединицу канала KCNE1. Уровень экспрессии белка был проверен с помощью метода иммуноблота. Ни одна из мутаций, а так же их комбинация, не нарушают тотальную экспрессию белка. Электрофизиологические измерения кинетики потока ионов K⁺ проведены методом patch-clamp в конфигурации whole cell. Мутация с.1011C>G приводит к замедлению кинетики потока ионов K⁺ и сдвигу кривой активации канала вправо. В клетках, экспрессирующих белок канала с мутацией с.1025T>C или с их комбинацией не удалось зарегистрировать K⁺ ток. Таким образом, описанные мутации приводят к снижению активности канала Kv7.1, и, возможно, к нарушению внутриклеточного распределения белка, что проявляется как нарушение нормального потенциала действия в кардиомиоцитах и проявляется синдромом LQT у пациента.

Источники и литература

- 1) P. E. Maltese Gene-Targeted Analysis of Clinically Diagnosed Long QT Russian Families / P. E. Maltese [и др.], *Int Heart J*, 2017; 58: 1-7