



Arbejdsspørgsmål til kapitel 3 – Proteiner

Cystisk fibrose

I Danmark fødes hvert år 15 børn med cystisk fibrose. Generelt i den kaukasiske befolkning resulterer ca. 1/4500 fødsler i et barn med cystisk fibrose. På Færøerne er tallet 1/1775.

1. Giv forslag til hvad årsagen kan være til at der hyppigere fødes børn med cystisk fibrose på Færøerne?

96 % af alle de danske børn der fødes med cystisk fibrose, har en mutation hvor der er sket en deletion af tre nucleotider i CFTR-genet som koder for CFTR-proteinet, se figur 40 side 29. Mutationen medfører at aminosyre nr. 508 mangler. Primærstrukturen af CFTR-proteinet ses i figur 1.

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130
MQRSPLEKAS	VVSKLFFSWT	RPILRKGYRQ	RLELSDIYQI	PSVDSADNLS	EKLREMDRE	LASKKNPKLI	NALRRCFWR	FMFYGIFLYL	GEVTKAVQPL	LLGRIIASYD	PDNKEERSIA	IYLGIGLCIL
140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250	260
FIVRTLHLHP	AIFGLHHIGM	QMRIAMFSLI	YKTKLKLSSR	VLDKISIGQL	VSLLSNLNK	FDEGLALAHF	VNIAPLQVAL	LMGLIWELLQ	ASAFCLGFL	IVLALFQAGL	GRMMKYRDQ	RAGKISERLV
270	280	290	300	310	320	330	340	350	360	370	380	390
ITSEMIENIQ	SVKAYCWEA	MEKMIENLRQ	TELKLRKAA	YVRYFNSSAF	FFSGFFVFL	SVLPYALIKG	IILRKIFTTI	SFCIVLRMAV	TRQFPWAVQT	WYDSLGAINK	IQDFLQKQEV	KTLEYNLTTT
400	410	420	430	440	450	460	470	480	490	500	510	520
EVVMENITAF	WEEGFGELFE	KAKQNNNNRK	TSNGDLSLFF	SNFSLGTPV	LKDINFKIER	GQLLAVAGST	GAGKTSLLMV	IMGELEPSEG	KIKHSGRISF	CSQFSWIMPG	TIKENIIFGV	SVDEVYRSV
530	540	550	560	570	580	590	600	610	620	630	640	650
IKACQLEEDI	SKFAEKDNIV	LGEGITLGS	GQRARISLAR	AVYKDADLYL	LDSFGYLDV	LTEKEIFESC	VCKLMANKTR	ILVTSKMEHL	KKADKILILH	EGSSYFYGTF	SELQNLQPDF	SSKLMGCDSF
660	670	680	690	700	710	720	730	740	750	760	770	780
DQFSAERNIS	ILTETLHRFS	LEGDAVSWT	ETKKQSFQKT	GEFGEKRKNS	ILNPNINSIRK	FSIVQKTPLQ	MNGIEEDSDE	PLERRLSLVP	DSEQGEAILP	RISVISTGPT	LQARRRQSVL	NLMTHSVNQ
790	800	810	820	830	840	850	860	870	880	890	900	910
QNIHRKTAS	TRKVS LAPQA	NLTEDITLSR	RLSQETGLEI	SEEINEEDLK	ECFFDMESI	PAVTTWNTYL	RYITVHKSIL	FVLWCLVIF	LAEVAASLVV	LWLLGNTPLQ	DKGNSTHSRN	NSYAVIITST
920	930	940	950	960	970	980	990	1000	1010	1020	1030	1040
SSYYVFIYIV	GVADTLAMG	FFRGLPLVHT	LITVSKILHH	KMLHSLVQAP	MSTLNTLKAG	GILNRFKSDI	AILDDLPLT	IFDFIQLLLI	VIGAIIVAVV	LQPYIVFATV	PVIVAFIMLR	AYFLQTSQQL
1050	1060	1070	1080	1090	1100	1110	1120	1130	1140	1150	1160	1170
KQLESEGRSP	IFTHLVSILK	GLWTLRAFG	QPYFETLFHK	ALNLHTANNF	LYLSTLWRI	MRIEMIFISL	FIATVFISIL	TTGEGEGRV	IILTLAMNIM	STLQWAVNSS	IDVDSLHRSV	SRVFKFIDMP
1180	1190	1200	1210	1220	1230	1240	1250	1260	1270	1280	1290	1300
TEGKPTKSTK	PKYNGQLSKV	MIENSHVKK	DDIWPSSGQ	TVKDLTAKYT	EGGNAILENI	SFSISPGQRV	GLLGRGTSGK	STLLSAFLRL	LNTEGEIQID	GVSWSITLQ	QWRKAFGVIP	QKVFIFSGTF
1310	1320	1330	1340	1350	1360	1370	1380	1390	1400	1410	1420	1430
RKNLPDYEQW	SDQEINKVAD	EVGLRSVIEQ	FPGLDFVLV	DGGCVLSHG	QQLMCLARSV	LSKAKILLDD	EPSAHLDPVT	YQIIRRTLKQ	AFADCTVILC	EHRIEAMLEC	QQFLVIEENK	VRQYDSIQKL
1440	1450	1460	1470	1480								
LNERSLFRQA	ISPSDRVKLF	PHRNSCKCKS	KPQIAALKKEE	TEEEVQDTRL								

Figur 1. Primærstruktur af et CFTR-protein. (<https://www.uniprot.org/uniprotkb/P13569/entry>)

2. Undersøg hvilken aminosyre der mangler i CFTR-proteinet hos dem der har den mest almindelige mutation i CFTR-genet i Danmark.

På hjemmesiden: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P13569/entry> kan man finde andre kendte mutationer (se under Disease & Variants).

3. Find mindst tre eksempler på missense mutationer og deletioner der giver cystisk fibrose.

Mutationen der fjerner aminosyre nr. 508 gør at proteinet ikke modificeres normalt af Golgi-apparatet og at det dermed ikke transporteres ud i cellemembranen. Resultatet bliver at der ophobes chlorid-ioner i cellerne.



4. Forklar hvorfor det er vigtigt at proteinet kan placeres i cellemembranen.

Når chlorid-kanalen ikke placeres i cellemembranen på cellerne i luftvejene, vil vand fra slimlaget udenpå cellerne søge ind i cellerne og slimmen bliver derfor mere tyktflydende. Tyngden af slimlaget forhindrer cillier på luftvejscellerne i at flytte slimmen væk fra luftvejene.

5. Forklar hvilken transportform der er årsag til at vand transporteres ind i cellerne når chlorid-koncentrationen i cellerne øges.
6. Forklar hvilken betydning det har for mennesker med cystisk fibrose at slimmen ikke flyttes væk fra luftvejene.

For relativt nyligt blev man klar over at luftvejene og lungerne har sit eget mikrobiom. Ligesom tarmens mikrobiom er sammensætningen og diversiteten af disse mikroorganismer vigtig for vores sundhed. Mennesker med cystisk fibrose behandles fra en tidlig alder med antibiotika pga. de mange luftvejsinfektioner.

7. Vurdér hvilke biologiske problemstillinger, der knytter sig til antibiotikabehandlingen.

Der forskes i udviklingen af personlig medicin, som retter sig specifikt mod den type mutation, der er årsag til cystisk fibrose. I 2021 blev der givet tilladelse til lægemidlet Kaftrio, som indeholder de tre stoffer ivacaftor, tezacaftor og elaxacaftor. Ivacaftor er en såkaldt 'potentiator', som øger CFTR-proteinets aktivitet og skaber gennemstrømning i CFTR-kanalen. Tezacaftor og Elaxacaftor er 'correctors', der hjælper CFTR-proteinet forbi cellernes indre kvalitetskontrol, så det på trods af mutationen placeres korrekt i cellemembranen.

8. Vurdér hvilke fordele denne type medicin vil have for mennesker med cystisk fibrose.