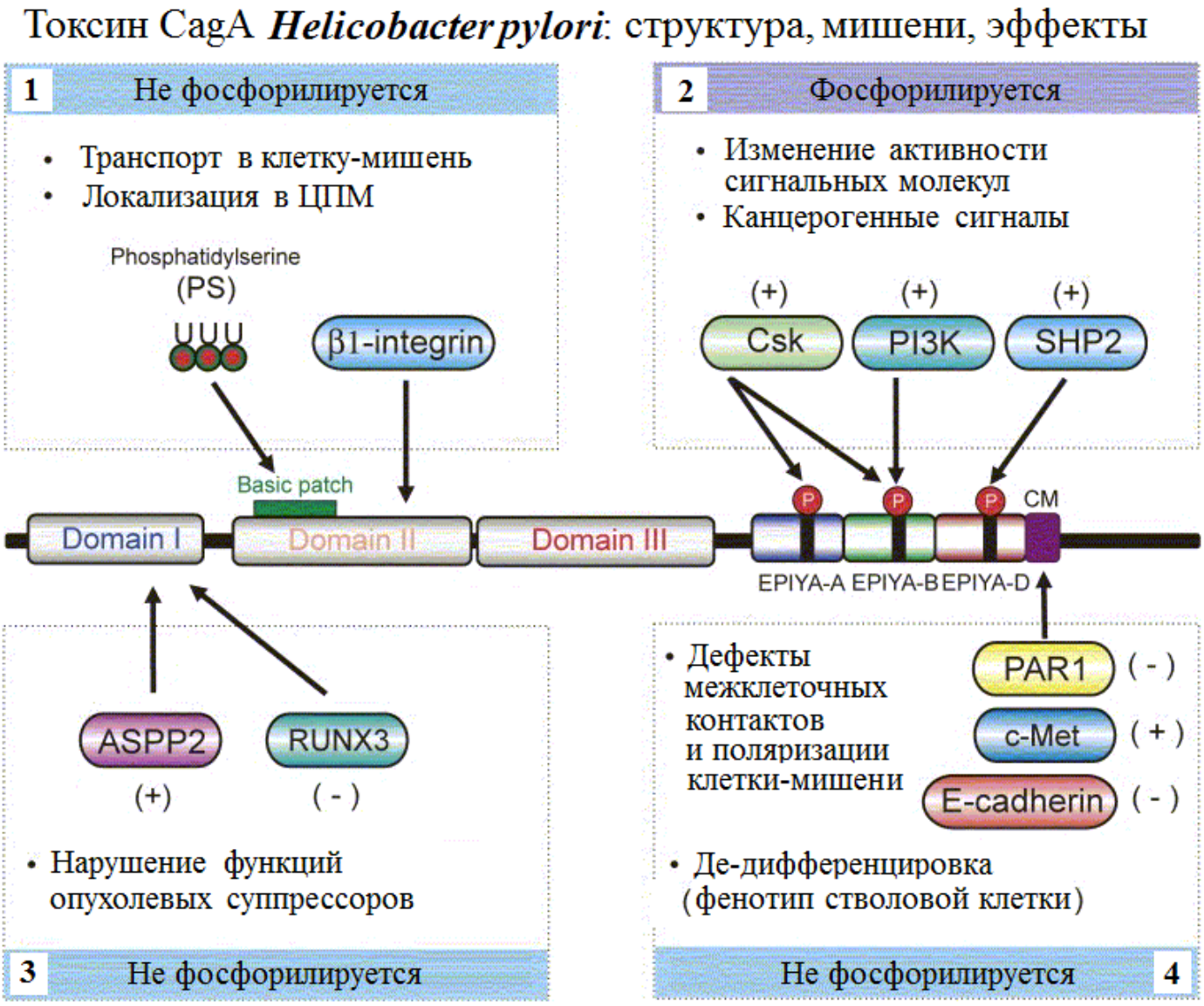
Токсин CagA *Helicobacter pylori*

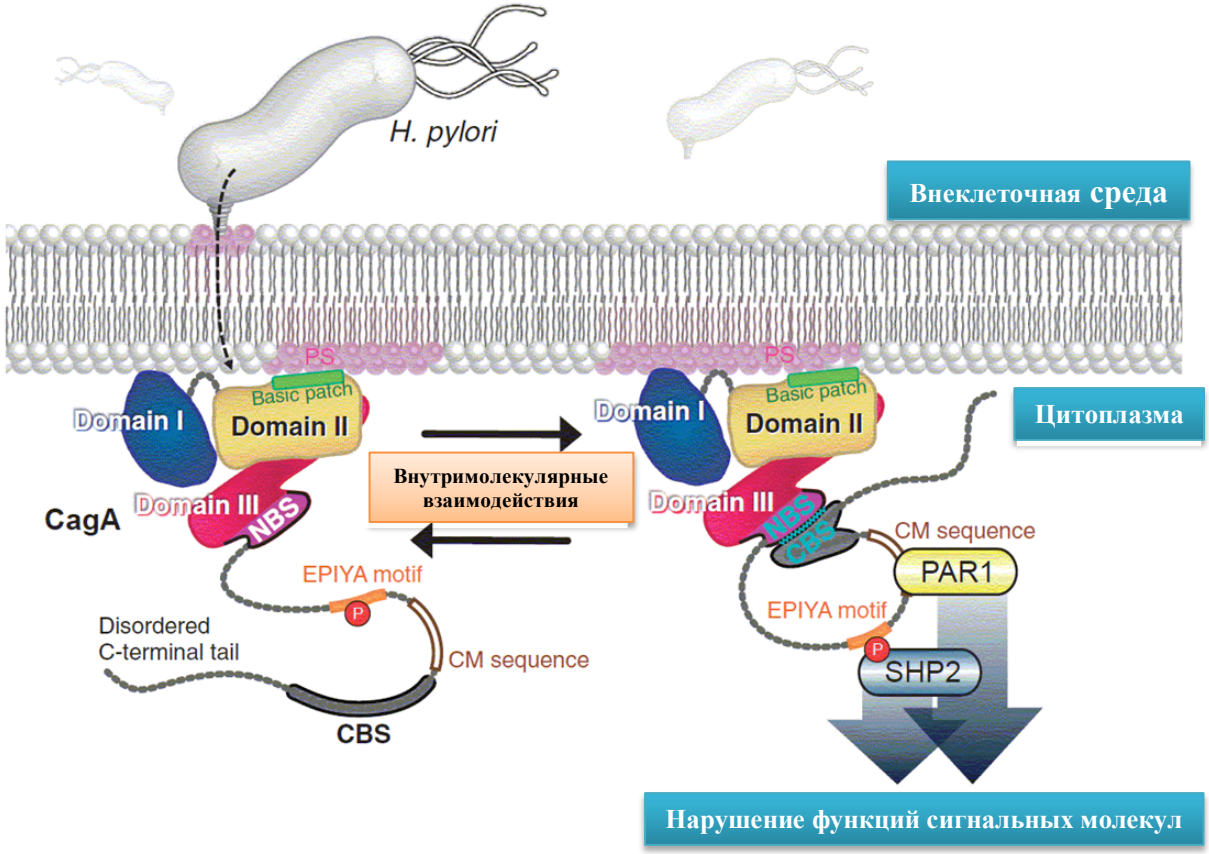
Helicobacter pylori – возбудитель **хронического гастрита**, **язвенной болезни желудка** и **двенадцатиперстной кишки**, **рака желудка** и **лимфомы МАЛТ**. Бактерия характеризуется выраженным генетическим полиморфизмом, определяющим в значительной степени характер клинических проявлений и степень тяжести заболевания.
Важным свойством ***H.pylori*** является наличие или отсутствие в его геноме ***островка патогенности, ассоциированного с цитотоксичностью*** – ***cag*** **PAI** (***c***ytotoxin-***a***ssociated ***g***ene ***pa***thogenicity ***i***sland). По этому признаку все изоляты (штаммы) возбудителя делятся на ***cag*** **PAI -**позитивные **и *cag* PAI-**негативные**. *cag* PAI** кодирует **IV путь секреции** (**T4SS** – Type 4 Secretion System), предназначенный для адресной доставки факторов вирулентности – белковых молекул и/или ДНК – непосредственно в цитоплазму клетки-мишени с помощью молекулярного «шприца», а также единственный известный белок, секретируемый ***H.pylori*** с помощью этой системы, – **токсин CagA**. Среди штаммов ***H.pylori,*** выделенных от пациентов в Европе и Америке, 30-40% являются ***cag*** **PAI-**негативными, в то же время практически все штаммы, выделенные в странах восточной Азии (Япония, Китай, Корея), ***cag*** **PAI-**позитивные.
В настоящее время роль ***H.pylori*** как возбудителя рака считается доказанной, и **токсин CagA,** доставляемый в клетки с помощью **T4SS,** является одним из ключевых канцерогенных факторов вирулентности этого микроба.

Токсин CagA имеет несколько активных центров, определяющих взаимодействие с разными молекулами-мишенями в клетке хозяина и отвечающих за различные аспекты его токсического действия.



1. **Домен II** (не требует фосфорилирования) - взаимодействует с молекулами интегринов [β1-интегрином] и фосфатидилсерином клеточной мембраны, отвечает за доставку токсина в клетку-мишень и его локализацию на внутренней поверхности ЦПМ.
2. **Домен I** (не требует фосфорилирования) взаимодействует с клеточными белками – *опухолевыми супрессорами* (ASPP2 и RUNX1), нарушает их функцию, т.о. способствует трансформации клетки-мишени и усиливает канцерогенное действие токсина.
3. **EPIYA** – сегмент, включающий пентапептид Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (фосфорилируется клеточными тирозин-киназами) – взаимодействует с различными внутриклеточными сигнальными молекулами, в т.ч. регуляторами пролиферации, дифференцировки, функций цитоскелета и др., изменяет (стимулирует или блокирует) их активность, т.о. вызывает трансформацию клетки-мишени и оказывает канцерогенное действие. *Ключевая мишень* – про-канцерогенная регуляторная молекула – *фосфатаза SHP2*.
4. **CM** (*C*agA ***M***ultimerization) – сегмент, отвечающий за мультимеризацию (не требует фосфорилирования) – взаимодействует с клеточными регуляторами цитоскелета, изменяет их активность, вызывает нарушение функций цитоскелета, разрушение межклеточных контактов, нарушение поляризации эпителиальных клеток, увеличение их подвижности, т.о. вызывает нарушение барьерной функции эпителиальных клеток желудка и образование язвы, а также способствует трансформации клетки-мишени и усиливает способность трансформированной клетки к метастазированию. Ключевые мишени – протеинкиназы PAR1/MARK (***Par***titioning defective-1/ ***M***icrotubule ***A***ffinity-***R***egulating ***K***inase), регулирующие функции цитоскелета.

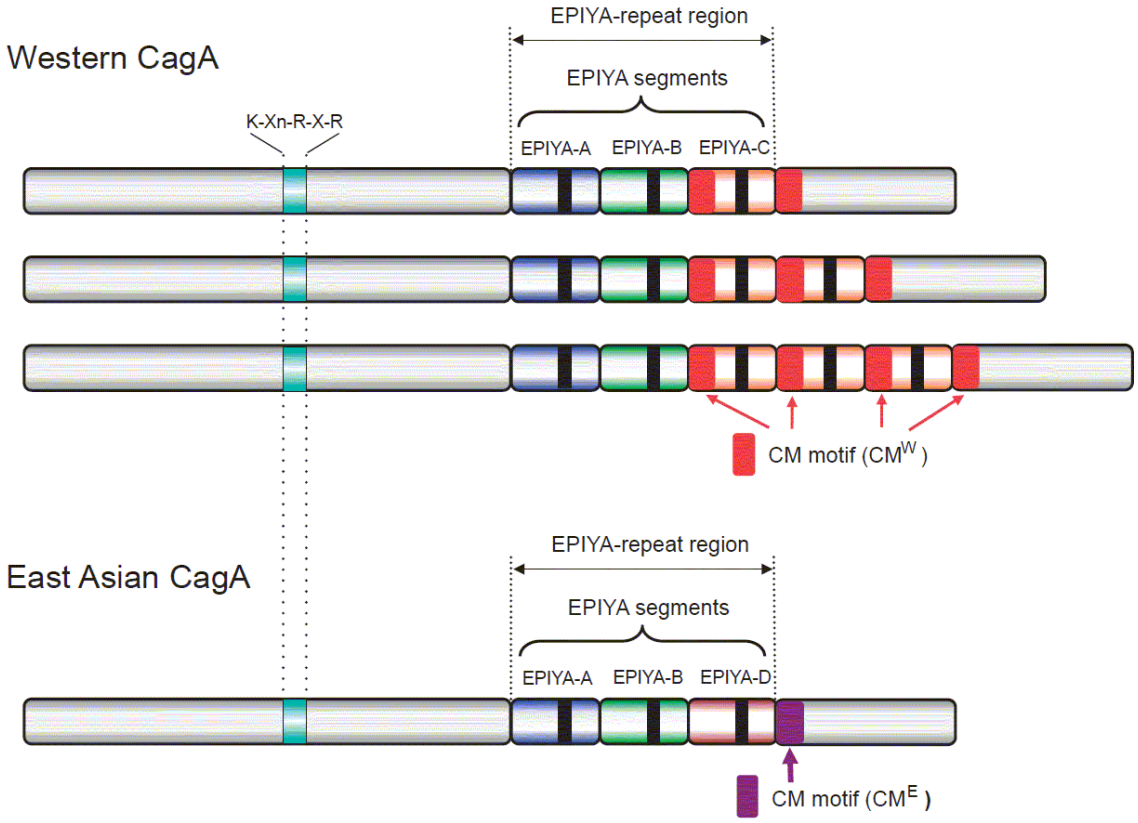
Локализация токсина *C*agA в клетке, формирование третичной структуры и взаимодействие с молекулами-мишенями.



Ген ***cagA*** характеризуется значительным полиморфизмом, определяющим наличие и свойства активных центров, входящих в его состав. Штаммы ***H. pylori,*** циркулирующие в разных регионах планеты, отличаются по своим генетическим характеристикам и соответствующим свойствам токсина.

Структурный полиморфизм токсина CagA.

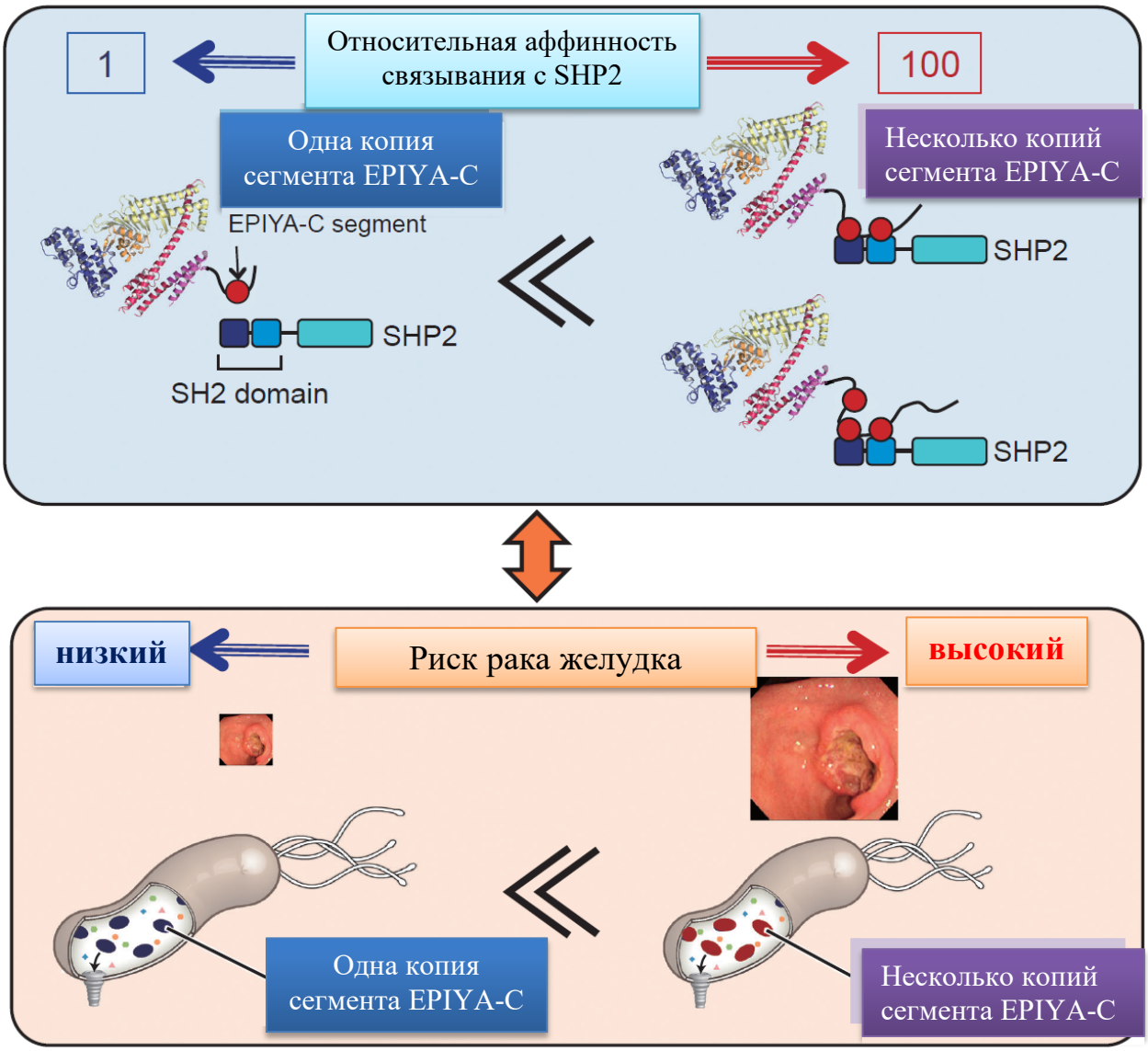
Выделяют следующие варианты токсина: западный (Western - W), восточно-азиатский (East Asian - E) и индо-американский (Amerindian - A).



Полиморфизм EPIYA-сегментов:
W-CagA содержит сегменты EPIYA-A, EPIYA-B, а также несколько копий EPIYA-C (1-3 копии).
E-CagA содержит сегменты EPIYA-A, EPIYA-B и EPIYA-D.
Каждый сегмент включает 1 сайт для фосфорилирования (обозначен черной полосой) при участии протеинкиназ (SFK или c-Abl) клетки хозяина.
Полиморфизм CM сегментов:
E-CagA содержит один CM сегмент E-типа (CM-E), который располагается непосредственно за сегментом EPIYA-D.
W-CagA содержит не менее двух сегментов CM: Один сегмент W-типа (CM-W) располагается в составе участка EPIYA-C, другой расположен непосредственно за сегментом EPIYA-C и может относиться как к W-типу, так и к E-типу.
Основной сегмент K-Xn-R-X-R (Лиз-X(n)-Арг-X-Арг; X – любая аминокислота) в составе домена I обогащен основными аминокислотами аргинином и лизином и служить для взаимодействия с фосфатидилсерином в составе фосфолипидов внутреннего листка ЦПМ клетки-мишени.

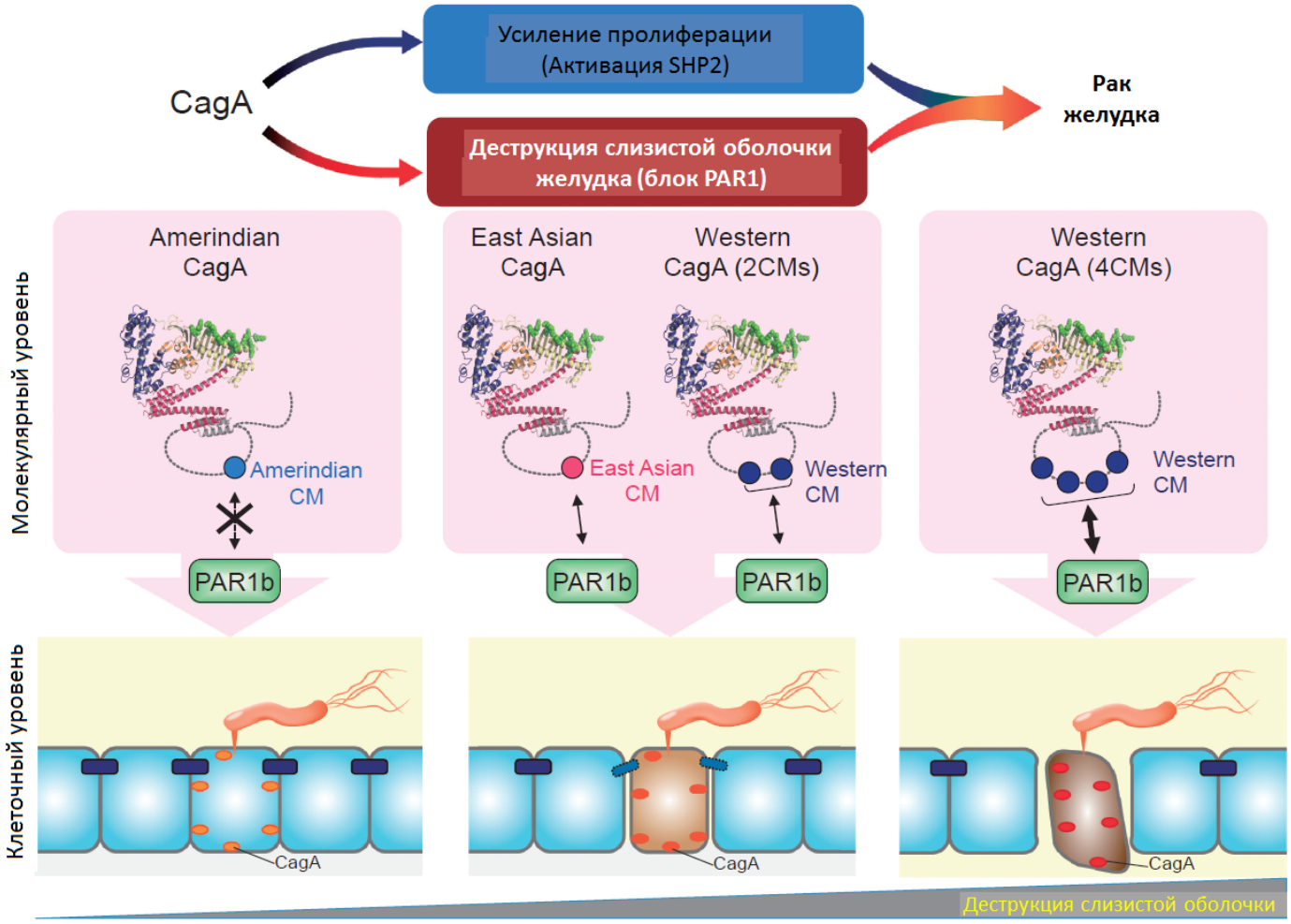
Полиморфизм сегмента EPIYA-C и рак желудка.

W-CagA типа II, включающий несколько сегментов EPIYA-C, более прочно связывается с молекулой-мишенью – клеточной фосфатазой SHP2 (взаимодействует с активными доменами N-SH2 и C-SH2, расположенными в N-концевом и C-концевом участках молекулы SHP2), чем токсин W-CagA типа I, в составе которого сегмент EPIYA-C представлен единственной копией. Прочность связывания токсина с ферментом SHP2 определяет степень активации последнего и, как следствие, эффективность его про-канцерогенного действия. Т.о., наличие у ***H.pylori***, персистирующего в слизистой оболочке желудка, токсина W-CagA типа II значительно увеличивает риск возникновения у пациента рака желудка.



Полиморфизм сегмента CM и язвенная болезнь.

CagA связывает и инактивирует протеинкиназы семейства PAR1, регулирующие функции цитоскелета, с помощью сегмента CM. Вариант CM-A характеризуется низким сродством к PAR1, CM-W – умеренным, CM-E – высоким. Снижение активности протеинкиназ семейства PAR1 ведет к ослаблению межклеточных контактов, нарушению целостности эпителиального барьера и т.о. способствует формированию язвы. Вариант токсина A-CagA, содержащий сегмент CM-A с низким сродством к PAR1, не вызывает деструкции эпителиального слоя и образования язвы. E-CagA, включающий одну копию CM типа E с высокой аффинностью, как и W-CagA с двумя копиями CM типа W, вызывают умеренную деструкцию. Редкий вариант W-CagA (менее 5%), содержащий 4 копии CM-W, оказывает наиболее выраженное повреждающее действие, поэтому штаммы ***H.pylori***, имеющие последний вариант токсина, вызывают наиболее выраженную деструкцию слизистой оболочки и быстро проводят к развитию язвенной болезни.



Компоненты клетки хозяина – мишени токсина CagA

Молекула-мишень	Активный центр CagA	Патобиологический эффект
ASPP2	Домен I	Разрушение и инактивация p53
RUNX3	Домен I	Разрушение и инактивация RUNX3
Фосфатидилсерин (PS)	Домен II (основной сегмент)	- Доставка CagA в клетку - Прикрепление к ЦПМ
β1-интегрин	Домен II	- Доставка CagA в клетку - Активация протеинкиназ SFK и FAK
Киназа CSK	EPIpYA-A*	- Некорректная активация киназы CSK - Подавление активности киназ семейства SFK
	EPIpYA-B	
Киназа PI3K	EPIpYA-B	Нарушение регуляции сигнального каскада PI3K-AKT – про-канцерогенное действие
Фосфатаза SHP2	EPIpYA-C	- Нарушение регуляции сигнального каскада Ras-ERK - про-канцерогенное действие; - Подавление активности киназы FAK
	EPIpYA-D	
Grb2	EPIYA?	Нарушение регуляции сигнального каскада Ras-ERK - про-канцерогенное действие
Crk	EPIpYA?	Утрата клеткой-мишенью (эпителиальная клетка желудка) способности к адгезии
PAR1/MARK	CM	Разрушение межклеточных контактов
		Нарушение поляризации эпителиальных клеток
c-Met	CM	Нарушение регуляции сигнального каскада Wnt - про-канцерогенное действие
		Увеличение подвижности клетки-мишени
E-кадгерин	CM	Разрушение адгезионных контактов
		Нарушение регуляции сигнального каскада Wnt - про-канцерогенное действие
SHP1	N-конец и C-конец	Дефосфорилирование молекулы CagA
TAK1	N-конец и C-конец	Активация NF-κB – провоспалительное действие

*“EPI**p**YA” – используется для обозначения фосфорилированной формы сегмента EPIYA
SFK (Src family kinase) – киназа семейства Src
CSK (C-terminal Src kinase) – C-концевая киназа Src
FAK (Focal adhesion kinase) – киназа фокальных контактов
SHP2 (Src homology 2 (SH2) domain-containing protein tyrosine phosphatase 2) – тирозин-фосфатаза 2, содержащая домен SH2

Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2017;93(4):196-219. doi: 10.2183/pjab.93.013