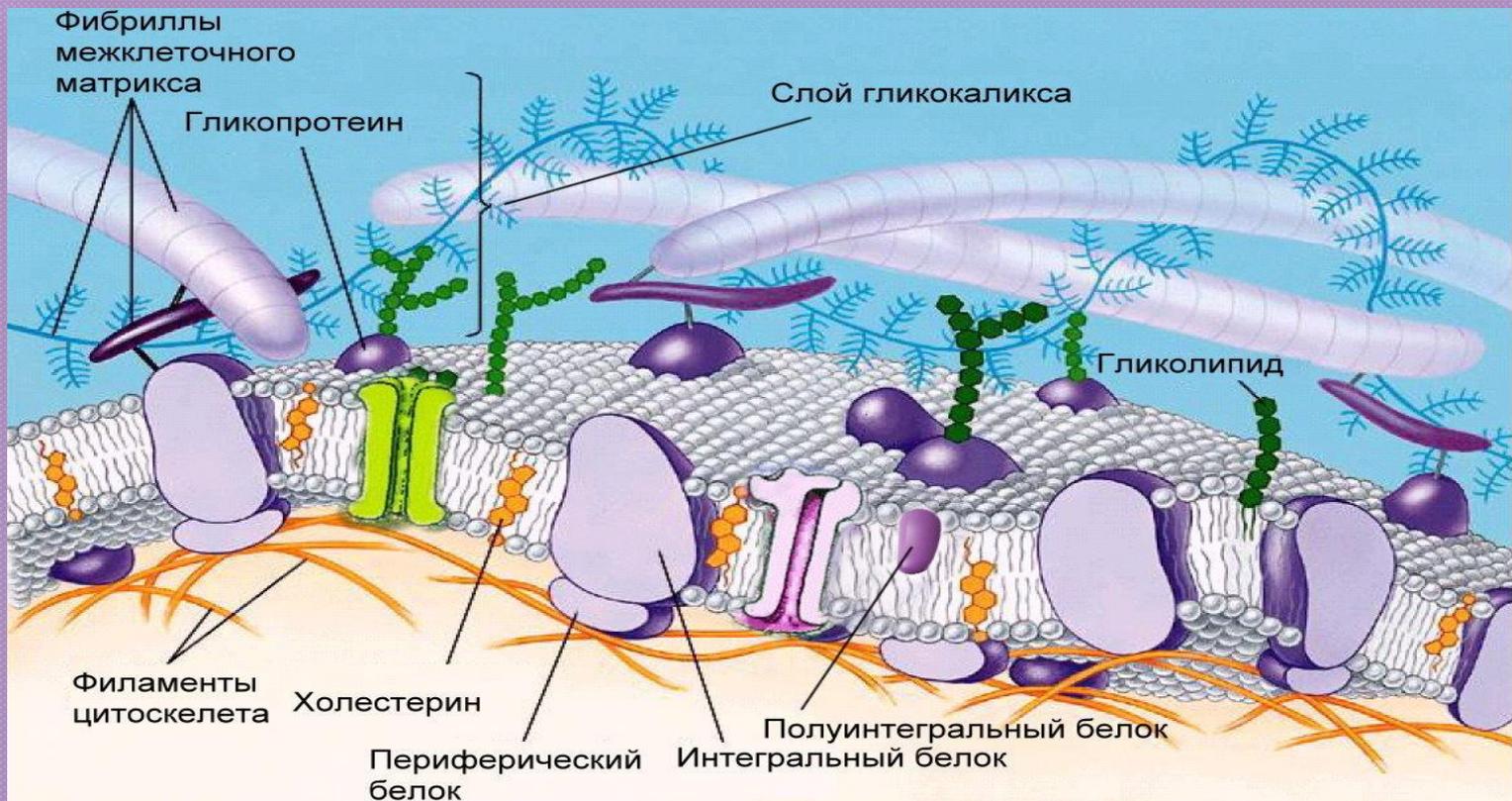


# Тематический блок №6

# Генетические нарушения мембранного транспорта



## Перенос ряда молекул через плазматическую мембрану клетки осуществляется

---

- транспортными системами, специфичность которых определяется мембранными рецепторами и белками-переносчиками.
- компоненты мембраны «распознают» отдельные молекулы или структурно близкие к ним вещества и катализируют их трансмембранное перемещение

## У человека обнаружено более 20 наследственных нарушений мембранного транспорта

- При большинстве из них в процесс вовлекается только кишечник и/или почки.
- Нарушается транспорт веществ многочисленных классов, в том числе аминокислот, сахаров, катионов, анионов, витаминов и воды.

# Гипотеза облигатной гетерозиготности

---

- Разработана она Д. А. Кисловским и по своей сути близка к теории сверхдоминирования.
- Согласно этой теории в организме имеются гены, которые влияют на усиление развития признака и вызывают гетерозис, когда находятся в гетерозиготном состоянии, и наоборот, проявляют неблагоприятное действие на организм в гомозиготном состоянии.
- Такие гены названы облигатно-гетерозиготными, то есть генами с двойным действием: полезным (доминантным) и вредным (рецессивным).
- Возникновение таких генов является следствием эволюционного процесса. В процессе эволюции выживают те особи, у которых полезные гены сохраняются в доминантном состоянии, а вредные — в рецессивном.

# Нарушения транспорта аминокислот

---

- существует 10 нарушений транспорта аминокислот.
- Пять из них (цистинурия, повышенная экскреция двухосновных аминокислот, болезнь Хартнупа, иминоглицинурия и повышенная экскреция дикарбоновых аминокислот) сопровождаются нарушением транспорта структурно близких аминокислот.
- иминоглицинурия и повышение экскреции дикарбоновых аминокислот проявляются клинически.
- При остальных пяти дефектах нарушается транспорт только одной аминокислоты, что свидетельствует о существовании субстратно-специфических транспортных систем. Каждое из этих состояний проявляется нарушением процессов.

# Цистинурия

---

- наиболее частое врожденное нарушение транспорта аминокислот.
- характеризуется избыточной экскрецией с мочой аминокислот: лизина, аргинина, орнитина и цистина.
- обусловлена нарушением канальцевой реабсорбции этих аминокислот.
- нарушение транспорта имеет место в слизистой оболочке кишечника.
- лизин — наименее растворимая из природных аминокислот, его избыточная экскреция способствует образованию камней в почках, мочеточниках и мочевом пузыре.

# Цистинурия

---

- ⦿ **Этиология и патогенез.**
- ⦿ Выраженная экскреция цистина и других двухосновных аминокислот встречается только при классической цистинурии.
- ⦿ заболевание, наследуемое как аутосомный рецессивный признак
- ⦿ обуславливается, нарушением мембранного белка-переносчика, необходимого для транспорта соответствующей группы аминокислот через апикальную ворсинчатую поверхность проксимальных почечных канальцев и мелких клеток кишечника.

# Цистинурия

---

- Предполагаемый белок обладает большим сродством к орнитину и аргинину, чем к лизину и цистину.

Несмотря на то что у гомозигот повышен почечный клиренс всех четырех аминокислот



некоторая остаточная транспортная способность этих соединений сохраняется



также проявляются три другие аномалии, -избирательной экскрецией отдельных веществ этой группы (повышенная экскреция двухосновных аминокислот, гиперцистинурия, лизинурия)



свидетельствуют о существовании не менее трех разных транспортных систем в почках для этих аминокислот: одна — для каждой аминокислоты порознь, вторая — общая для лизина, аргинина и орнитина и третья — для всех четырех аминокислот.

# Цистинурия

---

- изучение кишечника транспорта у гомозигот и мочевой экскреции у облигатных гетерозигот указывают на три аллельных варианта болезни.
- У гомозигот I типа отсутствует кишечный транспорт цистина, лизина, аргинина и орнитина, у гетерозигот экскреция аминокислот с мочой остается в пределах нормы.
- У гомозигот II типа отсутствует опосредованный транспорт лизина в кишечнике, но сохраняется некоторая способность к транспорту цистина, у гетерозигот умеренно повышена экскреция с мочой каждой из четырех аминокислот.
- У гомозигот III типа сохраняется определенная способность к опосредованному кишечному транспорту всех четырех субстратов, у гетерозигот умеренно повышена экскреция с мочой лизина и цистина.

# Цистинурия

---

## Клинические проявления.

- Цистинурия относится к числу наиболее распространенных врожденных аномалий: частота гомозигот во многих этнических группах составляет 1:10000—1:15000.
- Две трети взрослых больных с цистинурией — это гомозиготы I типа.
- Цистиновые камни появляются обычно в возрасте после 20—30 лет, но могут образовываться и на первом году жизни.
- Симптомы и признаки типичны для уrolитиаза: гематурия, боли в боку, почечная колика, обструктивная уropатия и инфекция. Рецидивирующий уrolитиаз может привести к прогрессирующей почечной недостаточности.

# Цистинурия

---

## Диагностика.

- нитропруссидный тест. Положительный результат теста (появление вишнево-красной окраски) получают и у некоторых гетерозиготных по цистинурии лиц, у больных с гиперцистинурией, гомоцистинурией и повышенной экскрецией цистеин- $\beta$ -меркаптолактатдисульфида, а также при наличии ацетона в моче.

# Цистинурия

---

- Для подтверждения диагноза цистинурии требуется выявление экскреции цистина с мочой.
- Избирательную экскрецию цистина, лизина, аргинина и орнитина можно обнаружить с помощью бумажной хроматографии или электрофореза, а количественные (для дифференциации некоторых гетерозигот от гомозигот) определения проводят с помощью колоночной хроматографии, а также для подтверждения снижения экскреции свободного цистина под действием лечебных средств.

# Цистинурия

---

## Лечение.

- Лечебные мероприятия направлены на снижение концентрации цистина в моче. Наиболее важно поддерживать большой объем мочи. Следует обеспечить потребление жидкости в количестве более 4 л/сут, оптимально 5—7 л.
- Растворимость цистина резко усиливается при рН мочи более 7,5, и в некоторых ситуациях лечебное действие оказывает защелачивание мочи. Для этого требуется интенсивно потреблять гидрокарбонат натрия, ацетазоламид и полицитраты, но при этом возникает опасность образования щелочных камней.
- Другой подход к лечению заключается во введении пенициллина, который вступает в сульфгидрильно-дисульфидный обмен с цистином, образуя смешанный дисульфид (резко снижается экскреция свободного цистина, предупреждая тем самым образование новых камней и способствуя растворению уже существующих).
- К сожалению, при этом возникают аллергические реакции, включающие острую сывороточную болезнь и т.д.
- Таким образом, пенициллин следует назначать только больным, резистентным к гидратационной терапии, или тем, кто составляет группу высокого (одна оставшаяся почка, почечная недостаточность).

# Повышенная экскреция двухосновных аминокислот.

---

- нарушение канальцевой реабсорбции лизина, аргинина и орнитина, но не цистина.
- мутацию генов, кодирующих синтез почечного транспортного белка, используемого только тремя двухосновными аминокислотами.
- два варианта наследуется как аутосомный рецессивный признак.

# Лизинурическая непереносимость белка (тип II)

---

- У гомозигот нарушен транспорт двухосновных аминокислот в кишечнике, а также происходит их чрезмерная потеря через почки.
- Предполагается дефект захвата этих веществ и клетками печени.
- У больных еще в детстве отмечаются гепатоспленомегалия, непереносимость белка и эпизодическая интоксикация аммонием.
- Концентрация лизина, аргинина и орнитина в плазме уменьшена.

# Лизинурическая непереносимость белка (тип II)

---

- Клинические проявления обусловлены гипераммониемией, развивающейся из-за недостаточного для поддержания функций мочевинового цикла количества аргинина и орнитина.
- Лечение сводится к ограничению белка в диете и добавкам цитруллина — нейтральной аминокислоты, всасывание в кишечнике и печеночный транспорт которой не нарушены, а метаболизм обеспечивает мочевиновый цикл аргинином и орнитином.
- Облигатные гетерозиготы здоровы и не экскретируют с мочой избыточных количеств двухосновных аминокислот.

# Заболевание I типа

---

- ⦿ было зарегистрировано только у одной гомозиготной женщины.
- ⦿ отмечалась умеренная степень умственной отсталости.
- ⦿ потери двухосновных аминокислот с мочой у нее были не столь велики, как у гомозигот со II типом заболевания.

# Болезнь Хартнупа

- Типичны пеллагроподобные изменения кожи, разнообразные неврологические проявления и повышенная экскреция с мочой моноаминомонокарбоновых аминокислот с нейтральными или ароматическими боковыми цепями.
- У больного аланин, серин, треонин, валин, лейцин, изолейцин, фенилаланин, тирозин, триптофан, глутамин, аспарагин и гистидин экскретируются с мочой в количествах, в 5—10 раз превышающих норму.
- Нарушен и кишечный транспорт этих аминокислот.



# Болезнь Хартнупа

---

## Клинические проявления

- обуславливаются пищевой недостаточностью незаменимой аминокислоты триптофана из-за сочетания его нарушенного всасывания в кишечнике и потери с мочой.

Симптоматика появляется эпизодически и, по крайней мере отчасти, связана с метаболическими потребностями в триптофане.

# Болезнь Хартнупа

---

- Наследуется как аутосомный рецессивный признак.
- Гомозиготы встречаются с частотой примерно 1:16000 новорожденных.
- У гетерозигот не определяются ни клинические, ни химические изменения.
- Пеллагру обуславливает дефицит ниацина в диете, ее клинические проявления неотличимы от таковых при болезни Хартнупа.
- Неврологические и психические проявления варьируют от приступов мозжечковой атаксии и легкой эмоциональной неустойчивости до явного делирия и обычно сопровождаются обострением эритематозной экземоподобной кожной сыпи. Л
- Лечение направлено на восполнение запасов ниацина и заключается в назначении богатой белком диеты и ежедневном приеме никотиамида (50—250 мг).

# Иминоглицинурия

---

- характеризуется избыточной экскрецией с мочой глицина и иминокислот пролина и гидроксипролина.
- Гомозиготы с этим аутосомным рецессивным заболеванием встречаются с частотой примерно 1:16 000.
- Усиленный почечный клиренс глицина, пролина и гидроксипролина отражает аномалию канальцевой транспортной системы, общей для этих соединений.
- Может также нарушаться кишечный транспорт. Это свидетельствует о том, что постоянная иминоглицинурия обуславливается не одной мутацией, а большим их числом.

# Повышенная экскреция дикарбоновых аминокислот.

---

- Избирательная экскреция с мочой и ускоренный почечный клиренс эндогенных глутаминовой и аспарагиновой кислот были отмечены у двух детей, не состоящих в родственной связи.
- У одного из них было нарушено и кишечное всасывание дикарбоновых аминокислот. Этот больной страдал рецидивирующими приступами гипогликемии. У другого ребенка клинические симптомы отсутствовали.

# Субстратно-специфические нарушения транспорта аминокислот

---

- Встречаются семьи, у отдельных членов которых нарушена реабсорбция в почечных канальцах и/или кишечное всасывание лишь одной свободной аминокислоты.
- Такого рода дефекты, наследуемые, по-видимому, как аутосомные рецессивные признаки, указывают на то, что транспорт аминокислот осуществляется с помощью механизмов, обладающих не только групповой, но и субстратной специфичностью.

# Гиперцистинурия

---

- У двух сиблингов была обнаружена умеренная цистинурия без избыточной экскреции с мочой лизина, аргинина или орнитина.
- Фракционная канальцевая реабсорбция цистина у них была снижена.
- В том и в другом случае никаких нарушений кишечного всасывания цистина не отмечалось.
- Симптоматика отсутствовала, хотя экскреция цистина создавала у больных условия к образованию цистиновых камней в мочевых путях.

# Лизинурия.

---

- Известен один случай избирательного нарушения реабсорбции лизина в почечных канальцах у ребенка.
- Клиренс эндогенного лизина был повышен, а транспорт лизина в кишечнике и концентрация аминокислоты в плазме снижены.
- Отмечались задержка психического развития и роста и припадки.
- Обогащенная лизином диета стимулировала рост.

# Гистидинурия.

---

- У двух сиблингов с задержкой психического развития был обнаружен дефект транспорта в почках только гистидина.
- Потеря гистидина с мочой достигала 40—50 % от фильтруемой нагрузки.
- Транспорт гистидина был нарушен и в кишечнике.

# Нарушение всасывания метионина

---

- В двух семьях было по одному ребенку, и у обоих был нарушен транспорт метионина в кишечнике.
- У одного из них не исключался дефект транспорта и в почках.
- Аномалия была выявлена по экскреции с мочой агидроксимасляной кислоты — побочного продукта бактериального разрушения не всосавшегося в кишечнике метионина.
- Это вещество, придающее моче запах солода или высушенного сельдерея, и обуславливало, очевидно, белый цвет волос, приступы одышки, судороги, отеки и отставание в умственном развитии.
- При соблюдении одним из этих больных обогащенной метионином диеты все клинические симптомы смягчались.

# Нарушение всасывания триптофана.

---

- У двух сиблингов было выявлено изолированное нарушение кишечного всасывания триптофана.
- Реабсорбция его в почечных канальцах оставалась в пределах нормы. С калом и мочой выводились разнообразные индолы.
- Из-за сопутствующего повреждения почек в мочу попадали гидролитические ферменты, которые, действуя на содержащиеся в ней индолы, приводили к образованию синего пигмента индиготина.
- Эта последовательность реакций послужила причиной названия этого состояния, а именно синдрома голубых пеленок.

# Нарушения транспорта гексоз

---

- При некоторых состояниях отмечается недиабетическая мелитурия.
- В моче идентифицируются пентозы, гексозы, гептозы и дисахариды; все они, за исключением сахарозы, обуславливают положительную реакцию на восстанавливающие вещества.

# Почечная гликозурия.

---

- Частота этого состояния составляет менее 1:500.
- Оно обычно бывает доброкачественным, но иногда гликозурия может быть настолько выраженной, что вызывает полиурию и полидипсию.
- Еще реже в условиях стресса (например, при беременности и голодании) могут развиваться дегидратация и кетоз.

# Почечная гликозурия.

---

- тип А характеризуется снижением максимальной способности канальцев к реабсорбции
- тип Б — снижением порога глюкозурии, увеличением «наклона» кривой титрования.
- У гомозигот по каждой из этих рецессивно наследуемых мутаций и при генетическом сочетании таких предположительно аллельных мутаций отмечается выраженная гликозурия.
- У облигатных гетерозигот из некоторых семей обнаруживается умеренное снижение почечного порога; в случае повышения уровня глюкозы в плазме у них возникает умеренная гликозурия.
- Ген, ответственный за почечную гликозурию, сегрегируется вместе с набором лейкоцитарных антигенов гистосовместимости человека (HLA), что свидетельствует о его локализации на 6-й хромосоме.
- Неравновесного сцепления не отмечено, не был обнаружен и специфический антиген HLA, ассоциированный с почечной гликозурией.

# Нарушение всасывания ГЛЮКОЗЫ И ГАЛАКТОЗЫ.

---

- У ребенка, получающего молоко или пищу, содержащие лактозу, сахарозу, глюкозу или галактозу, развивается профузная водная диарея.
- Специфическое нарушение всасывания в кишечнике можно подтвердить с помощью перорального глюкозотолерантного теста, при котором не происходит сколько-нибудь выраженного повышения уровня глюкозы или галактозы в плазме.
- Соблюдение диеты, не содержащей глюкозы или галактозы, приводит к ликвидации симптомов.
- У больных детей отсутствует активный транспорт D-глюкозы и D-галактозы, а у их родителей он в какой-то степени сохранен, что подтверждает специфичность и аутосомный рецессивный характер наследования аномалии.
- У некоторых больных почечная гликозурия отмечается при нормальной концентрации глюкозы в плазме.

# Нарушение транспорта уратов: гипоурикемия

---

- У лиц с избирательным нарушением реабсорбции в почечных канальцах урата натрия отмечается выраженная гипоурикемия.
- Поскольку ураты слабо связаны с белками плазмы, потеря способности реабсорбировать фильтруемый урат приводит к тому, что его концентрация в сыворотке уменьшается до 2—18 мг/л. Отмечается умеренная урикозурия, и у половины больных образуются камни в почках.
- У членов четырех семей отмечалась и гиперкальциурия из-за повышенного всасывания кальция в кишечнике, но у членов других семей выявляли только урикозурию.
- Эта аномалия наследуется как аутосомный рецессивный признак. Транспорт урата во внепочечных тканях или у облигатных гетерозигот не изучали.

# Нарушение транспорта анионов хлоридореея

---

- Редкое аутосомное рецессивное заболевание обуславливается нарушением активного транспорта хлорида в подвздошной и толстой кишке. Отсутствие хлоридогидрокарбонатионообменной помпы сопровождается выраженной симптоматикой еще до рождения ребенка (полигидрамниоз и отсутствие мекония).
- С первых же дней жизни у ребенка появляется массивная водная диарея.
- На фоне дегидратации и вторичного гиперальдостеронизма развивается гипокалиемический, гипохлоремический, гипонатриемический метаболический алкалоз.
- Лечение заключается в адекватном восполнении потерь электролитов и жидкости в течение всей жизни больного, так как пока не существует метода коррекции этого нарушения транспорта.