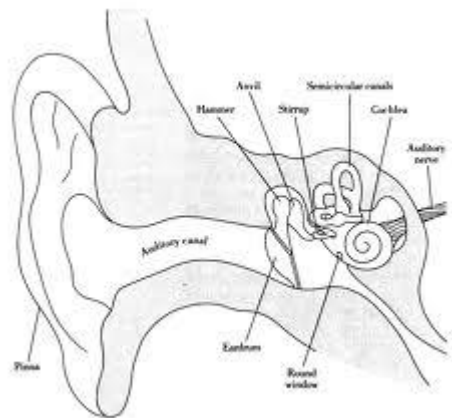
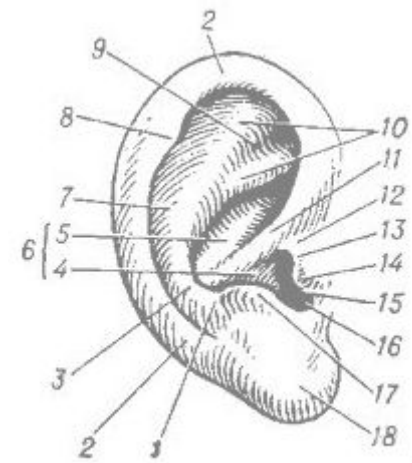


# Синдром Альпорта



25.12.2010

Карпов Дмитрий  
Оленчук Владислав  
Огороднищук Максим  
Щербакова Ольга



Синдром Альпорта

# Историческая справка:

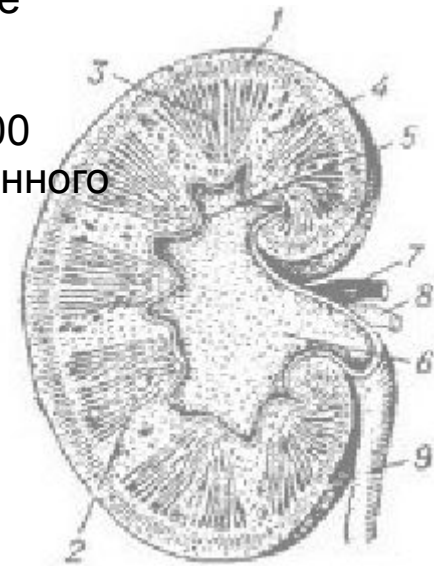
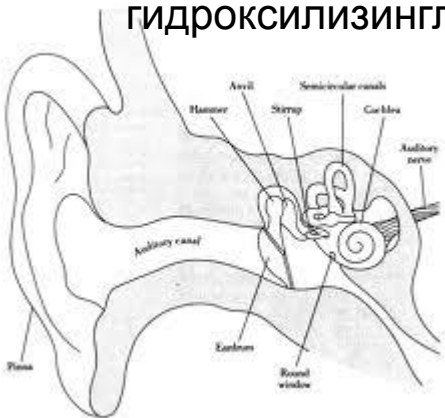


Первое упоминание патологии, известной как синдром Альпорта, принадлежит L. Guthrie, который в 1902 г. описал семью с гематурией в нескольких поколениях.

A. Hurst в 1915 г. в этой же семье наблюдал развитие уремии. В 1927 г. A. Alport, описывая глухоту у нескольких родственников с гематурией, отметил, что у мужчин уремия развивалась раньше, чем у женщин.

В 1972 г. выявлено неравномерное расширение и расслоение плотной пластинки гломерулярных базальных мембран при синдроме Альпорта, выраженность которых коррелировала с возрастом и полом, определяя прогрессирование болезни.

В 70-е годы М.С. Игнатовой и В.В. Фокеевой на основе наблюдения за 200 детьми высказывалась гипотеза о важнейшей роли в развитии наследственного нефрита патологии соединительной ткани, в качестве критерия состояния гломерулярных базальных мембран исследовалась экскреция гидроксизингликозидов.



25.12.2010

Синдром Альпорта

# Генетика:

**Гены:** Col IV AIII Col IV AIV Col IV AV Col IV AVI

**Расположение хромосомы:**

Col IV AIII, AIV локализуется на 2 хромосоме человека в позиции q35-37

Col IV AV локализуется в X-хромосоме в позиции q22-23

**Наследственность:**

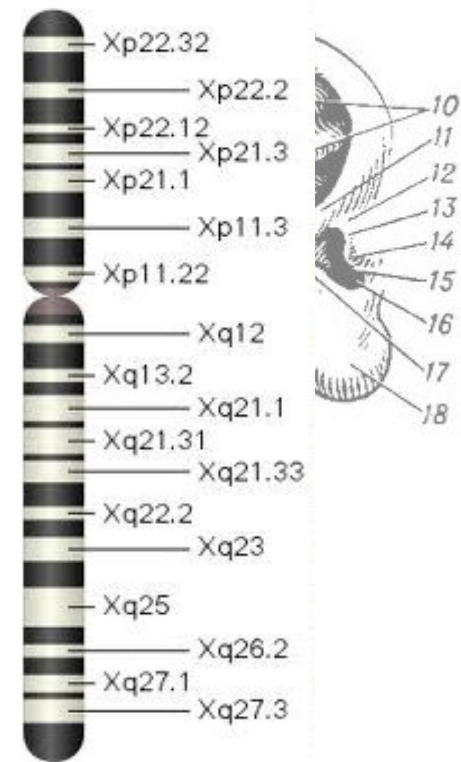
Синдром Альпорта наследуется по сцепленному с X-хромосомой

доминантному или рецессивному типу - III тип, или аутосомно-доминантному,

или аутосомно-рецессивному типу - I и II тип

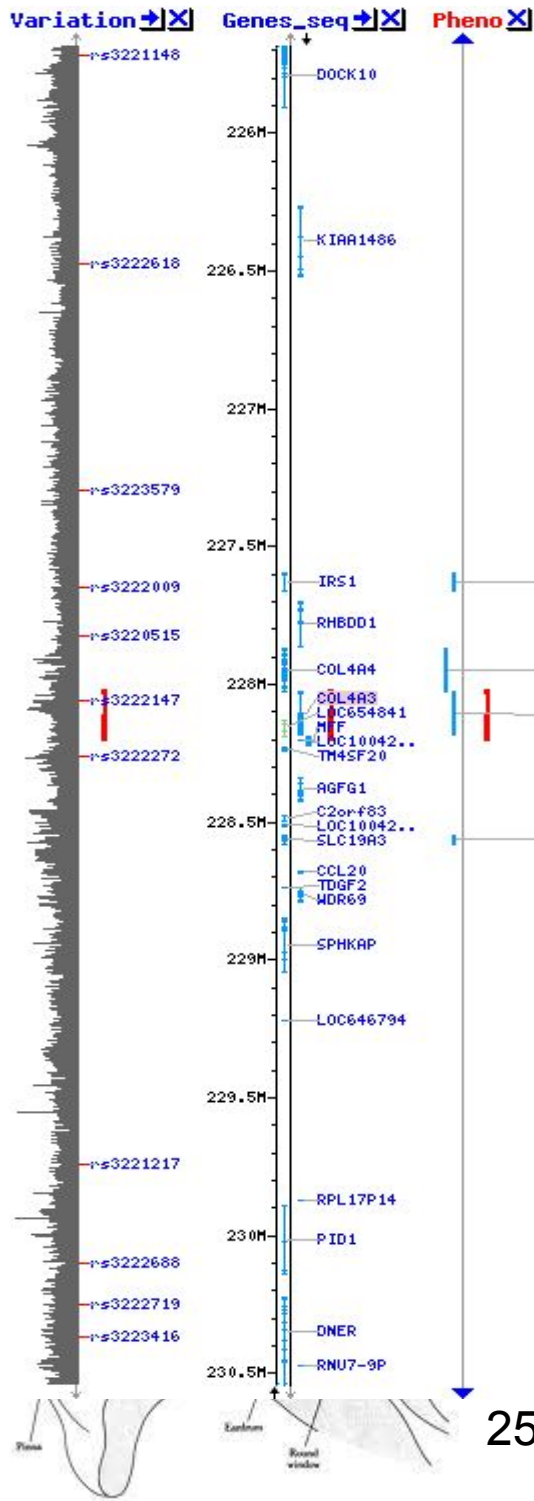
**Тип клеток, место экспрессии:**

Базальная гломерулярная мембрана. Это бесклеточный матрикс толщиной в 300-500 нм, который представляет собой структурную опору для капиллярной стенки. Ее главными компонентами являются коллаген IV типа, протеогликаны, ламинин и нидоген. Коллаген плода с возрастом заменяется коллагеном взрослых. В случаях мутации происходит искажение структуры базальной мембраны гломерул у больных синдромом Альпорта, что ведет к появлению гематурии, как признака почечной патологии, а гематурия является причиной легкой протеинурии.



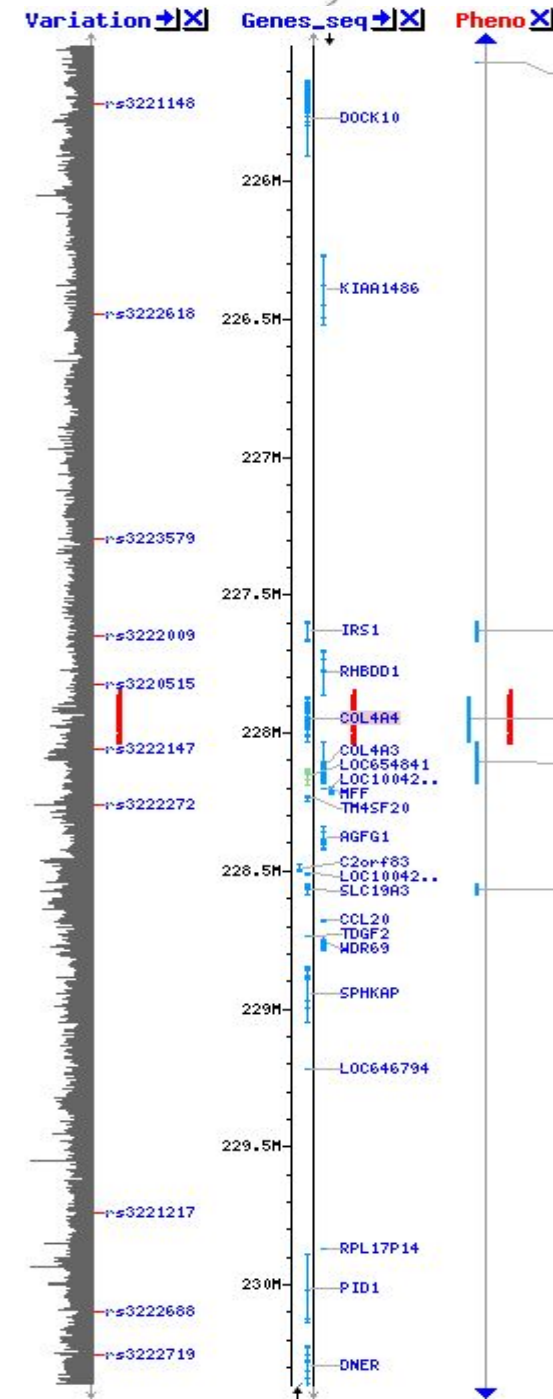
25.12.2010

Синдром Альпорта



COL4A5

COL4A3-4

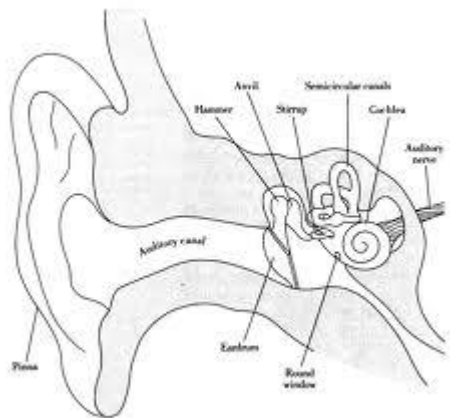
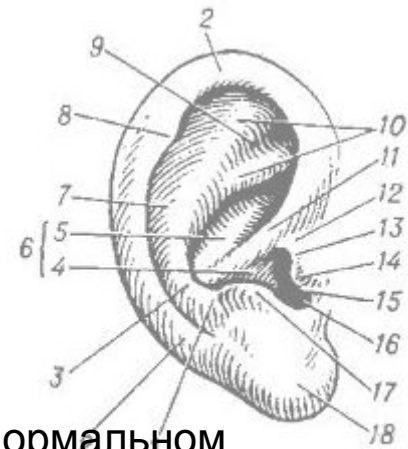


Синдром Альпорта

# Генетика:

## Число и тип мутаций:

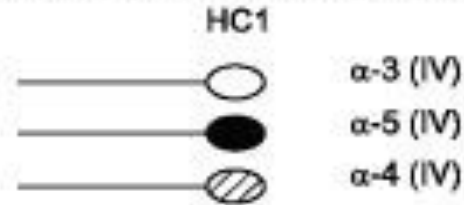
Коллаген IV типа состоит из трех доменов, плотно скрученных друг с другом в нормальном состоянии. При мутации гена (чаще COL4A5) наблюдаются аномалии скручивания коллагена IV типа. Если наблюдается делеция COL4A5, что было отмечено нами в ДНК 5 из 16 обследованных семей, происходит выпадение большей части экзонов гена. В этих случаях нарушается скручивание доменов. Заболевание имеет тяжелое прогрессирующее течение с развитием экстраренальных проявлений и формированием ХПН. Также наблюдается резкая деформация гломерулярных БМ. При электронной микроскопии (ЭМ) почечного биоптата отмечают выраженные дистрофические изменения БМ с участками просветления и скоплением тонкогранулярного вещества. Это приводит к появлению протеинурии с последующими изменениями в системе ангиотензина II и трансформирующего фактора роста бета (ТФР-β). Экспериментальные данные подтверждают значимость ТФР-β в прогрессировании синдрома Альпорта [1]. В тех случаях, когда отмечается только однонуклеотидная замена в гене, т. е. происходит точечная мутация, нарушения скручивания коллагена выявляются лишь в отдельных участках, БМ остается тонкой и клинически у больного имеет место изолированная гематурия. Именно подобные случаи СА и БТБМ представляют большие сложности при проведении дифференциального диагноза.



25.12.2010

Синдром Альпорта

**Домены коллагена IV типа**



**А (три α-цепи)**

**Б (собранная из них молекула)**

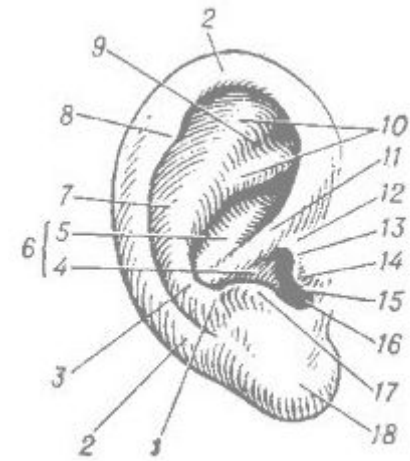
**1 норма**



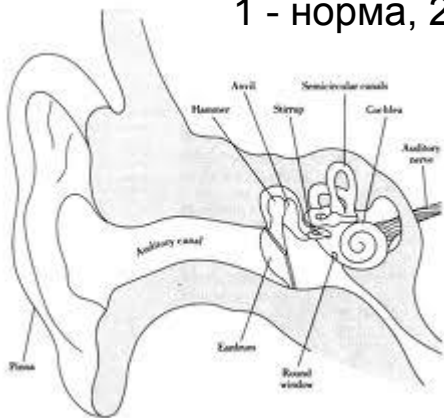
**2 Делеция в области COL4A5, приводящая к отсутствию HC домена**



**3 Точечные мутации коллагенового домена COL4A5, приводящие к неполной спирализации молекулы**



Образование молекул базальной мембраны из альфа-цепей коллагена IV:  
1 - норма, 2 - деления гена COL4A5, 3 - точечная мутация гена COL4A5



25.12.2010

Синдром Альпорта

# Белок:

Состав: Коллаген 4 типа

## Состав

Col IV AIII - 1260 аминокислотных остатков

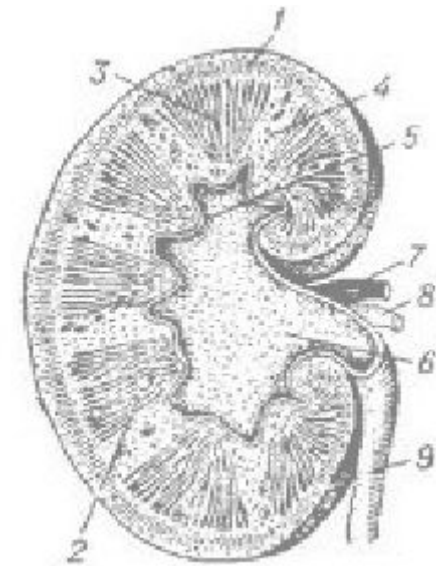
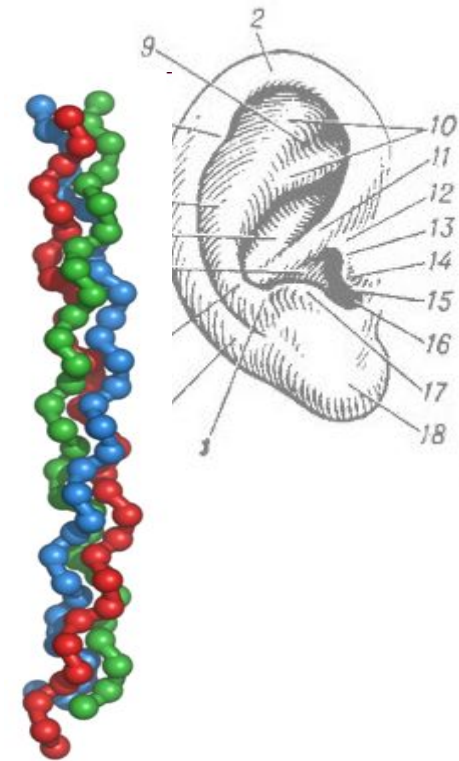
Col IV AIV - 1690 аминокислотных остатков, включая 38 аминокислот сигнального пептида, отщепляющегося в процессе созревания

## Расположение:

Col IV находится в базальных мембранах. Базальная мембрана имеет толщину около 1 мкм и состоит из двух пластинок: светлой (lamina lucida) и темной (lamina densa). Основными компонентами базальных мембран являются коллаген IV типа, ламинин, гепарансульфатсодержащие протеогликаны (ГСПГ).

При этом нерастворимость и механическую стабильность базальных мембран обеспечивают молекулы коллагена IV типа, которые организуются в опорную сеть. Эта эластичная трёхмерная сеть образует структурный остов, к которому прикрепляются другие компоненты базальных мембран.

В почечных клубочках базальная мембрана служит полупроницаемым фильтром, препятствующим переходу макромолекул из плазмы в первичную мочу.



25.12.2010

Синдром Альпорта

# Белок:

## Структурные особенности:

Молекула коллагена представляет собой правозакрученную спираль из трёх  $\alpha$ -цепей. Один виток спирали  $\alpha$ -цепи содержит три аминокислотных остатка. Молекулярная масса коллагена около 300 кДа, длина 300 нм, толщина 1,5 нм.  $\alpha$ -цепи состоит из триад аминокислот. В триадах третья аминокислота всегда глицин, вторая — пролин или лизин, первая — любая другая аминокислота, кроме трёх перечисленных.

Первичная структура коллагена характеризуется последовательным расположением аминокислотных остатков и их количеством в его полипептидных цепях. Аминокислоты могут относиться к алифатическим, карбоциклическим и гетероциклическим. В зависимости от строения боковой цепи аминокислотные остатки подразделяют на типы, состав которых, % от общего числа аминокислотных остатков, дан ниже.

Без боковой цепи (гликоколь) 33,34

С гидрофильной боковой цепью:

кислотного характера (аспарагиновая и глутаминовая аминокислоты) 12,38

основного характера (лизин, оксилизин, аргинин, гистидин) 8,96

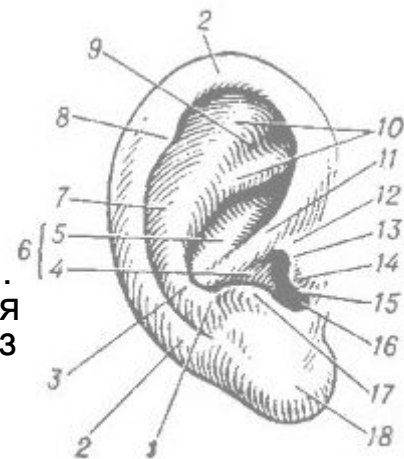
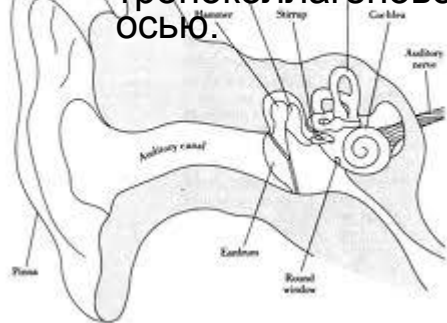
Серосодержащие (метионин) 0,70

Содержащие гидроксил, за исключением оксилизина (оксипролин, тирозин, серии, треонин) 13,54

Не содержащие азот и кислород в боковой цепи (аланин, лейцин, изолейцин, валин, фенилаланин, пролин) 31,48

С иминогруппой (пролин и оксипролин) 21,40

Элементы вторичной структуры коллагена – спиральные полипептиды белка, так называемые  $\alpha$ -цепи, – являются основной единицей третичной структуры – тропоколлагеновой частицы, состоящей из трех полипептидных цепей с общей осью.

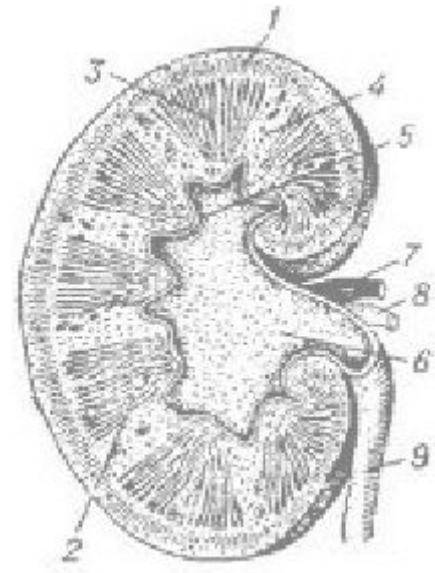
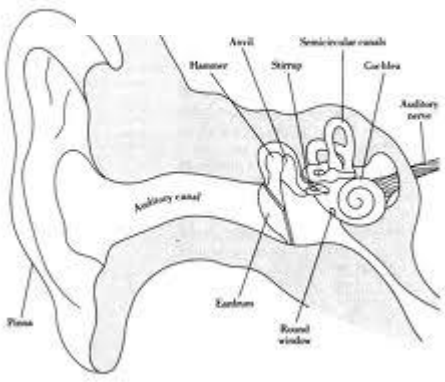
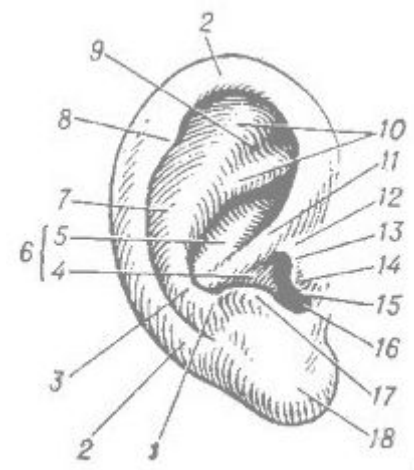
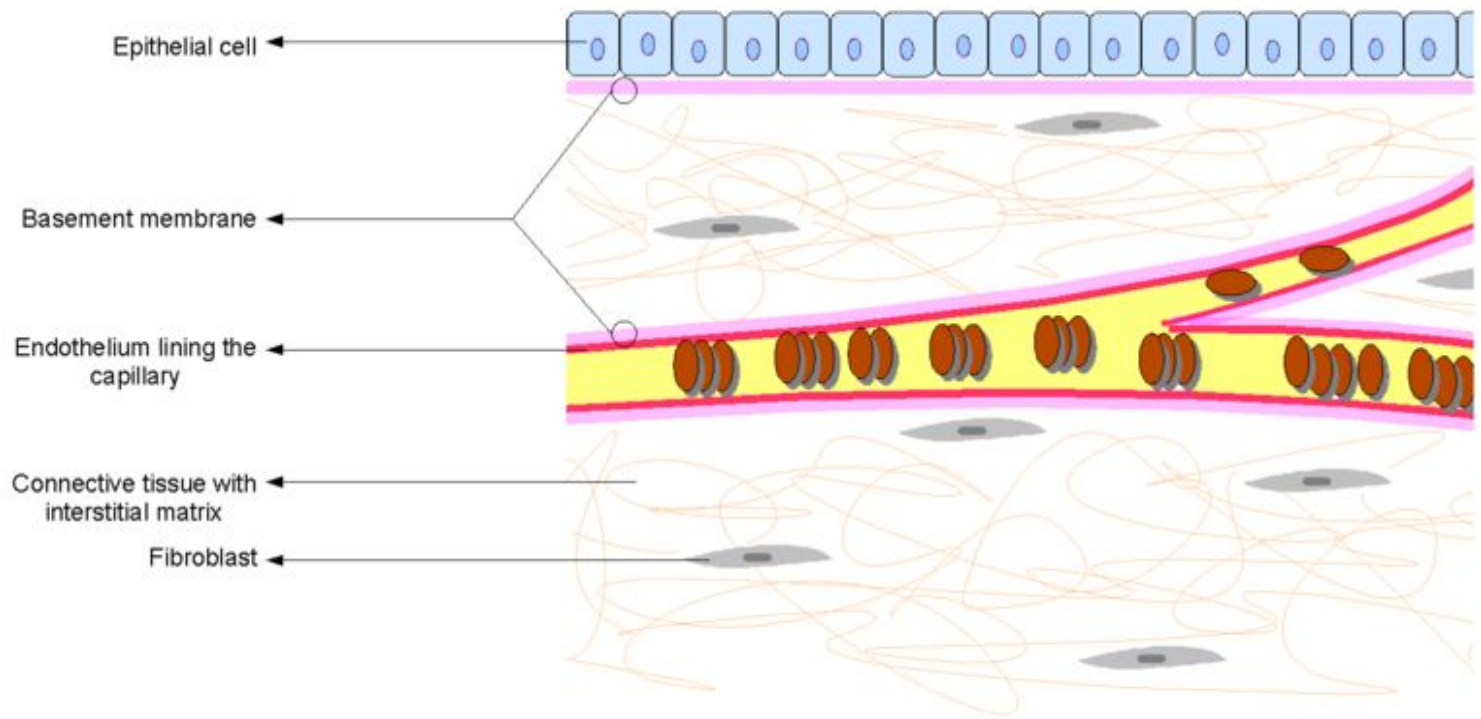


25.12.2010

Синдром Альпорта



# Illustration depicting extracellular matrix in relation to epithelium, endothelium and connective tissue



25.12.2010

Синдром Альпорта

**Белок:**

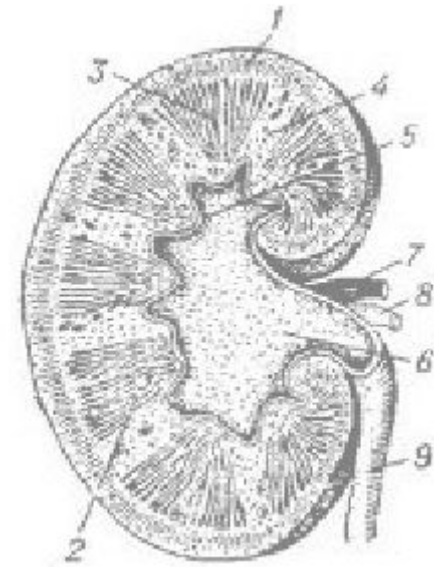
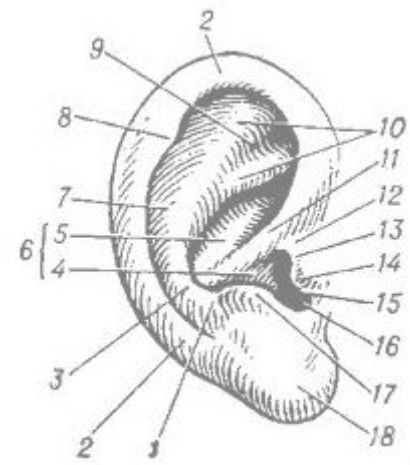
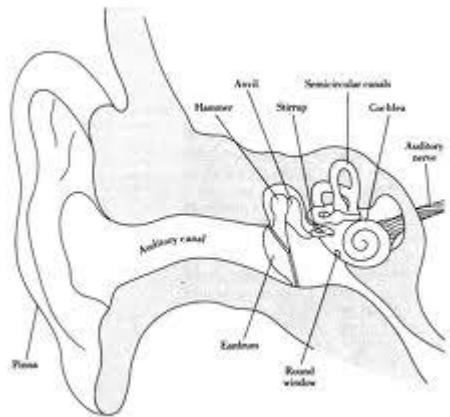
**Функциональность:**

Белок(молекулы коллагена IV типа) обеспечивает нерастворимость и механическую стабильность базальных мембран, которые организуются в опорную сеть. Эта эластичная трёхмерная сеть образует структурный остов, к которому прикрепляются другие компоненты базальных мембран.

В почечных клубочках базальная мембрана служит полупроницаемым фильтром, препятствующим переходу макромолекул из плазмы в первичную мочу.

**В каких организмах присутствует:**

Колаген четвертого типа содержится преимущественно в эукариотах.



25.12.2010

Синдром Альпорта

# Признаки болезни в организме:

## Основные симптомы:

Клиническая картина синдрома Альпорта, регулярно повторяющаяся в семье, обычно соответствует какому-либо фенотипу, хотя выраженность симптомов может меняться от человека к человеку и в зависимости от возраста и пола. Большинство семей с этой патологией хорошо вписываются в следующую классификацию:

- Доминантный юношеский нефрит с тугоухостью.
- X-сцепленный юношеский нефрит с тугоухостью.
- X-сцепленный нефрит с тугоухостью у взрослых.
- X-сцепленный нефрит без экстраренальных проявлений.
- Аутосомно-доминантный нефрит с тугоухостью и тромбоцитопатией, соответствующий по McKusick категории N 15365 (синдром Эпштейна).
- Аутосомно-доминантный нефрит юношеского типа с тугоухостью.

Юношеским вариантом синдрома Альпорта считаются те случаи, когда хроническая почечная недостаточность развивается раньше 31 года.



25.12.2010

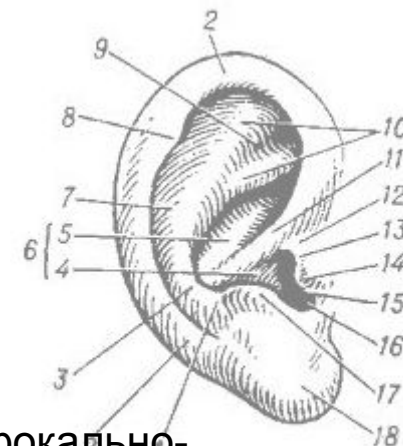
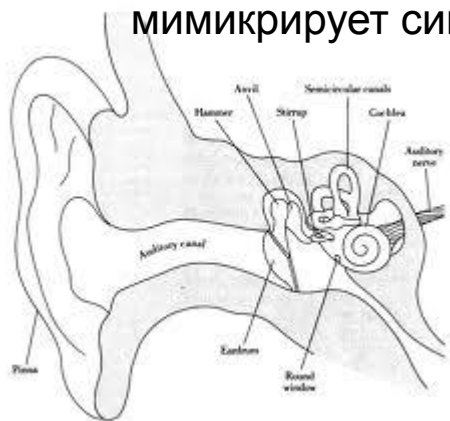
Синдром Альпорта

## Признаки болезни в организме:

### Связь с генетическими заболеваниями:

При болезни Шарко-Мари-Тута семейное сочетание нефропатии, тугоухости, фокально-сегментарного гломерулосклероза и расслоения плотной пластинки гломерулярных базальных мембран сопровождается мышечной атрофией. Нефропатия и тугоухость при синдроме Branchio-Oto-Renal сочетается с рудиментарными остатками жаберных щелей. Для синдрома Макла-Уэльса характерны аутосомно-доминантное наследование, повышение СОЭ, частое развитие хронической почечной недостаточности, озноб и уртикарная сыпь (в дебюте), тугоухость, глаукома и нефротический синдром (впоследствии). При синдроме Альстрема пигментная дегенерация сетчатки, нейросенсорная тугоухость и нефропатия сочетаются с сахарным диабетом и ожирением. Синдром Sebastian трудно дифференцируется от V типа синдрома Альпорта в связи с общей гематологической картиной.

В сочетании с тугоухостью описаны интерстициальный нефрит аутосомно-доминантного генеза с развитием хронической почечной недостаточности в зрелом возрасте, почечный тубулярный ацидоз и семейные случаи IgA-нефропатии. Среди семейных случаев гломерулонефрита чаще встречаются наблюдения аутосомно-доминантного наследования этой патологии. Гематурией сопровождается и врожденный дефицит 3-й фракции комплемента. X-сцепленное наследование прогрессирующей тугоухости часто мимикрирует синдром Альпорта в связи с аллельностью их генов



25.12.2010

Синдром Альпорта

# Признаки болезни в организме:

## Типы пораженных клеток:

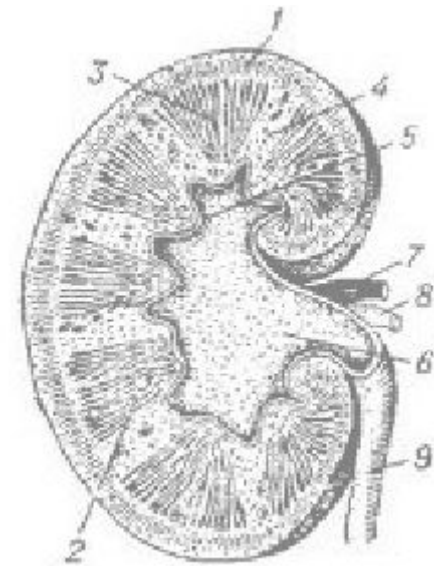
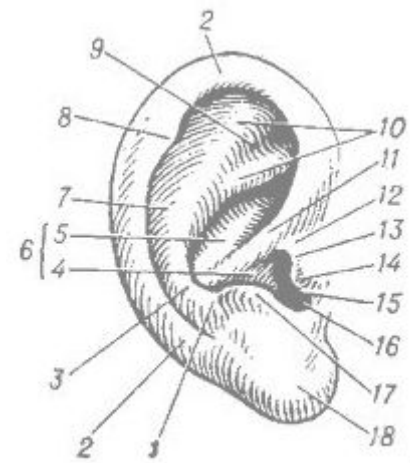
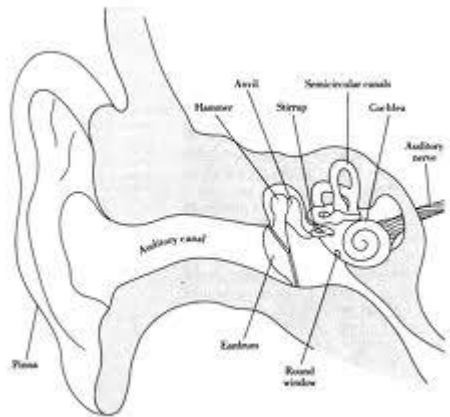
Нейроны, волосяные клетки

## Необычные особенности болезни:

- Поражение нервов (полиневропатия),
- Миастения,
- Потеря памяти и интеллекта,
- Тромбоцитопения.

## Модель животного для заболевания:

Белые крысы беспородной линии.



25.12.2010

Синдром Альпорта

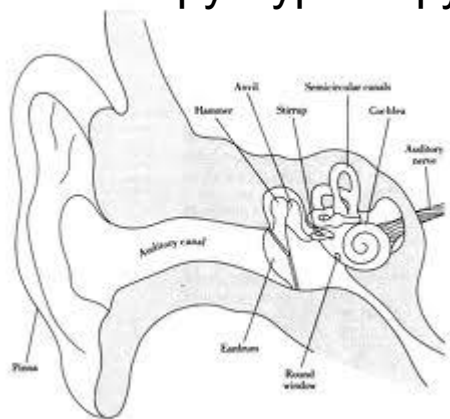
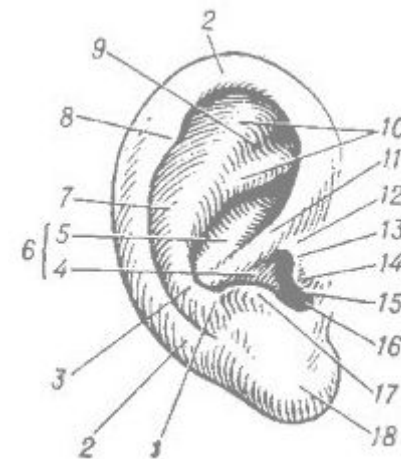
# Клеточная и молекулярная биология:

## Поражение органелл:

Поражаются базальные мембраны.

Базальная мембрана - это плотное бесклеточное образование, на котором располагаются клетки эпителия или эндотелия. В состав базальной мембраны входят гликопротеиды, гликозаминогликаны и коллаген. Базальная мембрана выполняет опорную функцию, поддерживая форму органов и сосудов.

Патология тканей и клинические особенности при синдроме Альпорте это результат, экспрессии коллагена  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$ ,  $\alpha 5$ , и, возможно,  $\alpha 6$  (IV) цепей в базальной мембране. Эти цепи, как правило, отсутствует или недостаточно выраженные в базальных мембранах лиц с синдромом Альпорте, так что сети которые они образуют отсутствуют или, если они присутствуют, дефективны по структуре и функции.



25.12.2010

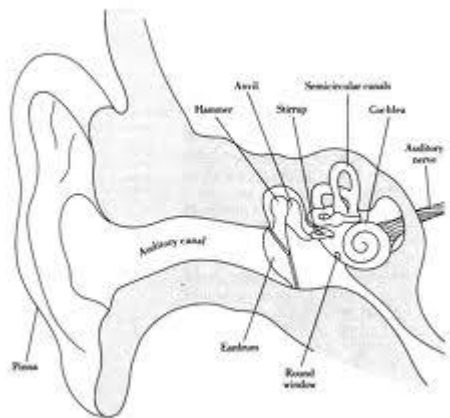
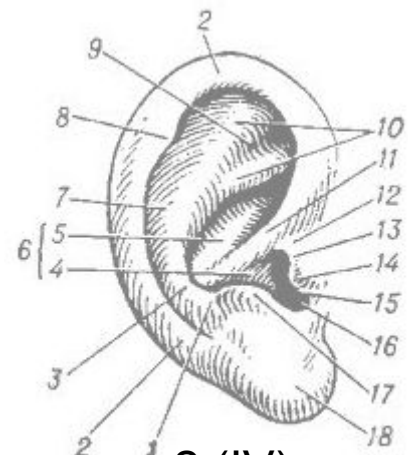
Синдром Альпорта

# Клеточная и молекулярная биология:

## Нормальные функции:

В нормально развивающейся почке, изначально коллаген  $\alpha 1$  (IV) и коллаген  $\alpha 2$  (IV) цепи преобладают в гломерулярной базальной мембране незрелых почечных клубочках. Формирование капиллярных петель в течение созревания клубочков связано с появлением коллагена  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$ , и  $\alpha 5$  (IV) цепей в гломерулярной базальной мембране. В то время как созревание прогрессирует,  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$ , и  $\alpha 5$  (IV) цепи становятся преобладающим типом коллагена IV в цепях гломерулярной базальной мембраны. Этот процесс был назван как "изотипные переключения" (isotype switching).

Протеинурия и почечная недостаточность, а также нейросенсорная глухота, произошли в результате процессов, инициируемых отсутствием коллагена  $\alpha 3$ - $\alpha 4$ - $\alpha 5$  (IV) цепи, а не вытекает непосредственно из-за отсутствия этих цепей.



25.12.2010

Синдром Альпорта

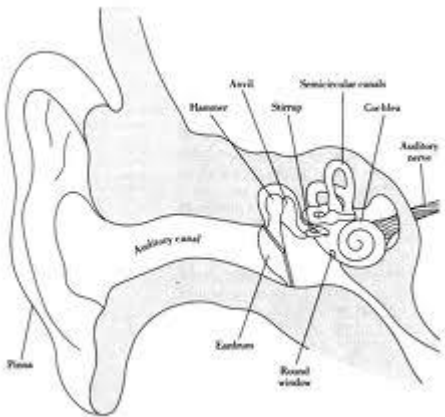
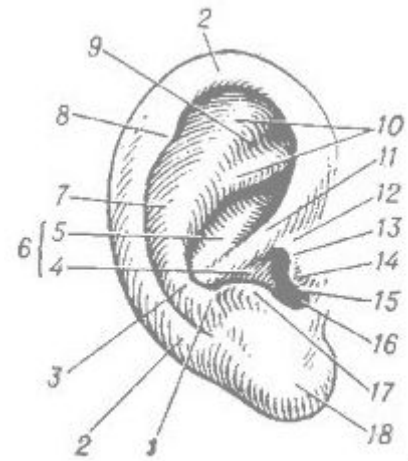
# Клеточная и молекулярная биология:

## Как мутации изменяют функции органеллы:

Патология аллельных вариантов

Подавляющее большинство мутаций COL4A5 -это гуаниновые замены в первой или второй позиции глициновых кодонов. Такие мутации, как считается, мешают нормальному сплетению мутировавшего  $\alpha 5$  коллагена (IV) с другими типами коллагена. Боковой цепи не хватает глицина, и присутствие громоздкой аминокислоты в глицин позиции предположительно создает излом или тройная спираль разворачивается. Замена гицина в коллагене  $\alpha 1$  (I) цепи вызывает несовершенный остеогенез. Неправильно сложенная тройная спиратль коллагена обладает повышенной восприимчивостью к протеолитической деградации.

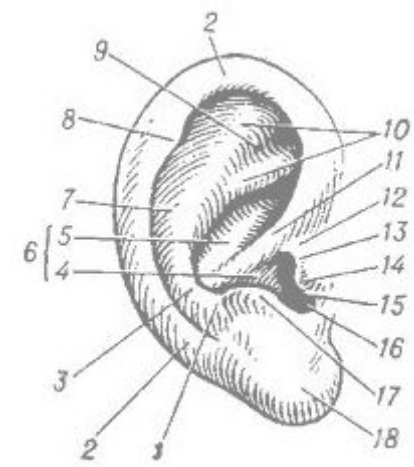
Мутации в генах Col IV AIII Col IV AIV Col IV AVI имеют ту же разновидность.



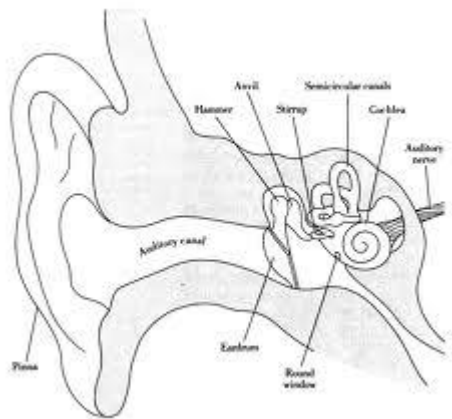
25.12.2010

Синдром Альпорта

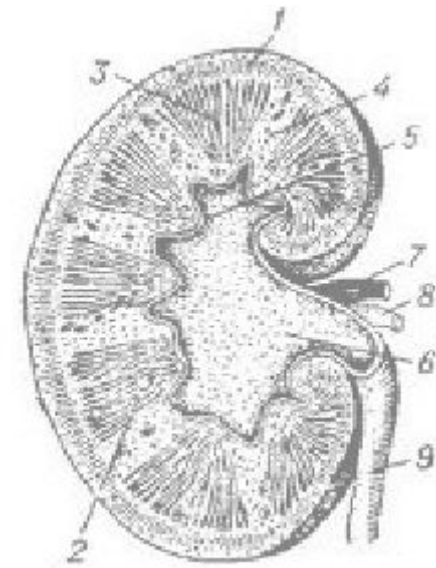




Спасибо за внимание!



25.12.2010



Синдром Альпорта