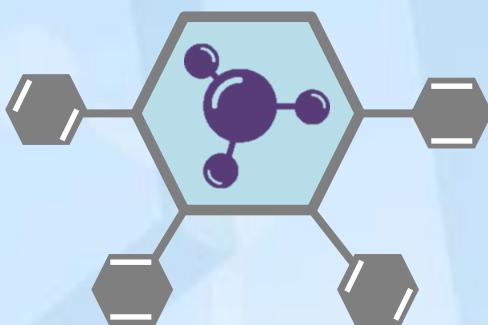


Журнал

«Занимательная Биомедицина»

Выпуск 1 [пилотный], октябрь 2017



ПАРИОНЫ

ОПАСНЫЕ



УДИВИТЕЛЬНЫЕ

Познание

Прогресс

Вдохновение



Знакомьтесь! :)

Студ



Это Студ, студент биомедицинского факультета.

Увлекается катанием на роликах, загородными походами, фотографией и особенно экспериментальной кулинарией (за что в общежитии получил ник КГ, «кулинарный гик»). На факультет его привела страсть к познанию тайн Природы и жгучее желание сделать что-то полезное своей Стране и Миру. Вот только что именно он хочет сделать – пока что не очень понимает, ведь интересно буквально ВСЁ!

Иногда после пар он общается со своим преподавателем Доком на разные темы, в основном связанные с биологией и медициной. Это бывает не часто, поскольку у Дока, обычно масса дел, как в лабе, так и на кафедре. Однако Студ знает один секретный приём, действующий почти безотказно - задать Доку какой-нибудь каверзный вопрос. Док человек на редкость увлечённый и пока он развёрнуто не ответит на вопрос Студа, не успокоится. А Студу только этого и надо...

Это Док, кандидат медицинских наук, доцент кафедры цитологии и гистологии, фанатеющий от своего дела учёный и искромётный преподаватель.

Док в хорошем смысле одержим идеей делать обучение эффективным и увлекательным, но иногда в порыве страсти к истине бывает зануден. Нет-нет, да вставит в диалоге какую-нибудь цитату из монографии или поделится полезной ссылкой, а может, по ходу дела и мини-лекцию прочтёт.

Док очень ценит увлечённость Студа и, несмотря на объём дел по текущим исследованиям и подготовке материалов для докторской, старается находить время для общения с ним во внеаудиторное время. Для Дока общение со Студом далеко не только приятное занятие. Отвечая на его каверзные вопросы и провокационные реплики, он неожиданно для самого себя узнаёт много нового и открывает уже известные вещи под необычным углом!

А ещё Доку нравится, что у него есть возможность помочь такому увлечённому студенту найти себя в науке и выбрать будущую специализацию.

Для этого он иногда по ходу чайных посиделок на кафедре открывает свой планшетник и, отвечая на вопросы Студа, знакомит его со своими методичками по разным биомедицинским темам...

Док



Intro



Док! Название-то какое... «ПРИОНЫ», мне сразу на ум приходят протоны, фотоны и прочие, как их там ... бозоны. Прионы это такие биологические частицы? Да ??

В верном направлении мыслишь. Прионы это действительно своеобразные биологические частицы....



Каеф! Вот, что значит хорошо шёл по физике в школе ;)

... ;))) И их открытие стало настоящей научной сенсацией, перевернувшей многие представления, казавшиеся ранее незыблемыми. Представляешь, на протяжении почти 30 лет заболевания, вызываемые прионами считались вирусными! Это было потому, что «поведение» прионов очень схоже с вирусным, хотя уже в те годы эксперименты вновь и вновь показывали, что инфекционный агент, с которым человечество впервые столкнулось «лицом к лицу» по своим свойствам никак не может быть вирусом. Никто ведь и не подозревал тогда, что инфекцию может вызвать чистое органическое вещество.



Я кое-что знаю об инфекциях, так вот, они вызываются жизнедеятельностью в организме эээ... «чужих». Чужих зловредных организмов.

Вот-вот... В понятие «инфекция» традиционно вкладывали патологический процесс, вызываемый живыми организмами: грибами, бактериями, простейшими и другими, ну или в крайнем случае вирусами, которые, как ты знаешь, большинством учёных относятся к неживой природе. Но чтобы инфекционный процесс запускался органическим веществом – такого конечно же никто не ожидал. Открытие прионов и виридов показало, что инфекция может вызываться также и ими.



Мы ещё и «фиридов» обсудим?

Не фиридов, а виридов, в переводе «подобных вирусу». Нет, о них мы сейчас говорить не будем, это, всё же, отдельная тема. Хотя если хочешь, можешь по-быстрому загуглить про них, или пройти по этой ссылке [1]. Это, кстати, будет полезно для и включения в тему прионов. К некоторому счастью, вириды людей не поражают, они вызывают болезни растений, а мы тем временем переходим к знакомству с прионами...



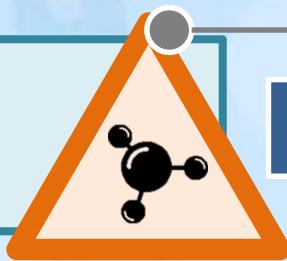
1

В фиолетовых квадратах указывается порядковый номер источника информации в листе навигации (стр. 18-20)

6 фактов о прионах



Инфекционный агент – органическое вещество



1



A
B C

Расшифровка термина



Термин предложен в 1982 году.
Первооткрыватель прионов –
Стенли Прузинер



«Белковая инфекция» ... что за беспредел? Белок вызывает инфекцию?? Вот так так...

Да, Студ, прионы довольно экстравагантные образования. Будучи белками, они не обладают никаким из известных современной науке носителей генетической информации и при этом они имеют уникальную способность увеличивать количество собственных частиц в организме, в результате чего развивается заболевание. Этот факт очень роднит прионы с «живыми» инфекционными агентами. Кстати, в инфоблоке справа представлена только одна из существующих расшифровок термина. Есть и более развёрнутая – **Proteinaceous Only infectious agent** (particle). То есть «только белковый» или «чисто белковый» инфекционный агент (частица) [Stanley Prusiner, 1982].



Поясню правый инфо-блок. То есть прион это белок, который по причине своей аномальной структуры, способен размножаться, вследствие чего в организме развивается заболевание.

Док, что значит «с аномальной структурой»?



2

Видишь, Студ, белок, как ты знаешь, имеет различную пространственную структуру (пространственную конфигурацию, или «конформацию»). Так вот, прион по своему составу аминокислот является ТОЧНО ТАКИМ ЖЕ, как и внутриклеточный белок, находящийся в организме человека, позвоночных животных и в дрожжах (в том числе, твоих любимых, хлебопекарных). А недавно прионы обнаружили и у бактерий! [2]. Различие в том, что конформация приона иная, чем у нормального белка, из-за неё прион и обладает своим патогенным свойством. Давай посмотрим на картинку ниже. Кстати, чтобы освежить тему структуры белка и процесса обретения им этой структуры (этот процесс – «фолдинг белка») рекомендую обратиться к одной статье на Биомолекуле [3].

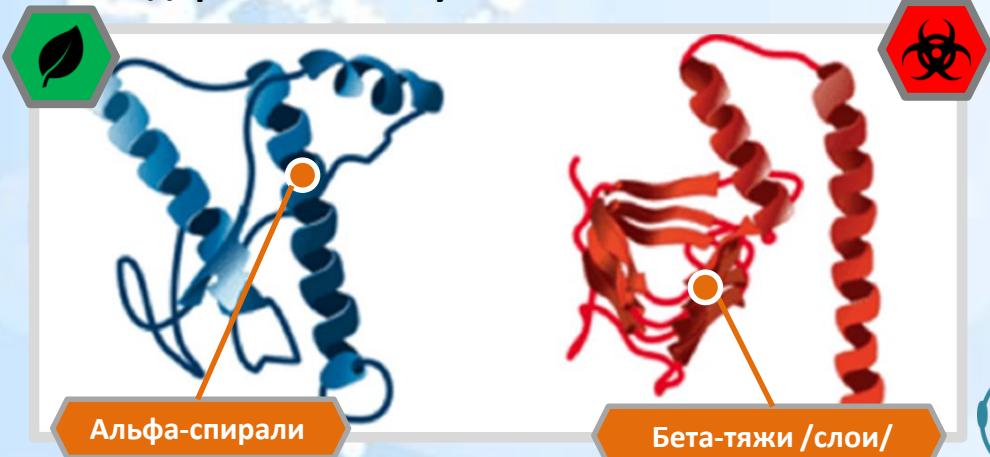
3



Специфика строения приона

Здоровая молекула

Прион

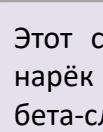


Альфа-спирали

Бета-тяжи /слои/



У правой молекулы концевая часть похожа на столовские макарошки, когда я их накручиваю на вилку.



Этот структурный элемент (домен), который ты нарёк макарошками, называется бета-тяж или бета-слой или бета-мотив. В «здоровой» молекуле преобладают домены альфа-спирали и почти отсутствуют бета-тяжи (их около 3%), а в молекуле приона бета-тяжей насчитывается порядка 43%!



Во всём виноваты бета-тяжи?



Определение

Прион – это:

- 1 белок с аномальной структурой
- 2 способный «размножаться»
- 3 вызывая заболевания

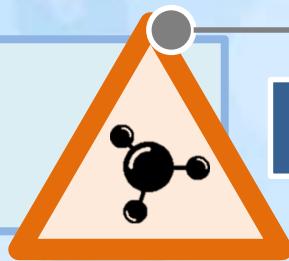
Прионная частица – первая в истории науки молекула-инфекционный агент



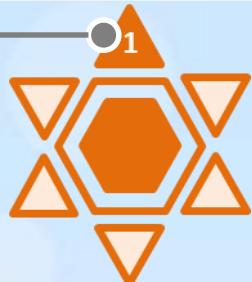
Итак, слева изображена молекула физиологического (здорового) внутриклеточного белка, справа – его зловещего конформера – приона!



Инфекционный агент – органическое вещество



2



«Виновата» конформация в целом, соотношение количественных характеристик всех доменов, делающее молекулу белка нерастворимой и наделяющая её инфекционностью беспрецедентной для белковых молекул устойчивостью к разрушающим воздействиям. По этой причине организм уже не может избавиться от неё так, как он это делает в случае «здоровых» прионных белков, которые изначально находятся в организме.



Прионные белки, уже «находящийся в организме», вроде так Вы сказали? А для чего они там нужны? И почему они «прионные», если они в здоровом организме??

Да-да, Студ, я просто тебя плавно подводил к этому деликатному моменту. В общем, не удивляйся, что здоровый белок в науке носит имя своего злого «брата-близнеца», первенство в получении названия у того, кого открыли первым :). Так что сейчас понятие «прионный» применяется как к «здоровому белку», так и к патогенному. Только здоровый называется PrPC (Пи-эр-пи-си) – англ., Prion Protein of Cell (прионный клеточный белок). Так мы теперь его и будем называть, так что готовься. Как выяснилось, у PrPC существует целое множество полезных функций и они продолжают открываться до сих пор. К слову сказать, эта тема сейчас разрабатывается «на полную катушку». Ведь узнав, чем этот белок полезен организму и с помощью каких биохимических механизмов он эту пользу приносит, возможно, мы сможем приблизиться к открытию лекарства от прионных болезней. Вот посмотри, Студ, на схеме ниже представлены открытые на сегодняшний день полезные свойства PrPC.



f_x

Функции PrPC в организме

4 Участие в иммунном ответе

3 Участие в передаче нервного импульса

3

3 Защита нервных клеток от действия свободных радикалов

3 Участие в поддержании околосуточных (циркадных) биологических ритмов

3

6 Участие в апоптозе

7 Участие в поддержании долгосрочной памяти

7

3 Участие в дифференцировке эмбриональных стволовых клеток

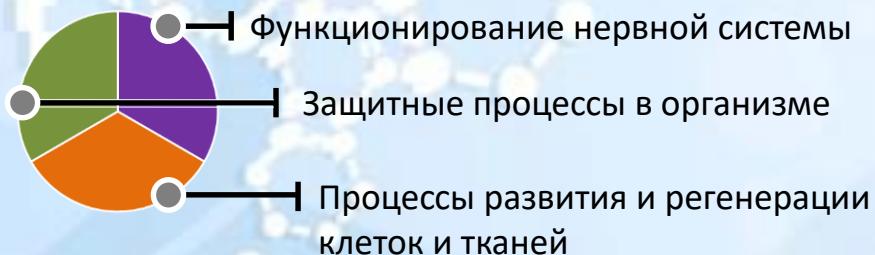
3 Участие в процессах мышечной регенерации

3

5 Некая митохондриальная функция

5

Области реализации функций PrPC



1 Номер источника информации в листе навигации

2 Функция, содержание которой подтверждено серией исследований и анализом их результатов

3 Функция, содержание которой описано на основе гипотезы по результатам нескольких исследований

Сохраняют инфекционность в экстремальных условиях



Ну вот, приближаемся к одной из интриг сегодняшней беседы. Это свойства прионов *in vitro*, то есть вне организма. Интересна здесь их беспрецедентная устойчивость к разрушающим воздействиям. Скажем, устойчивость их патогенности к высоким температурам превосходит самые высокие показатели среди термостабильных белков. Проще говоря – она запредельная. Но здесь поражает не только она. Взгляни на инфоблок ниже.



Факторы, при которых прионы сохраняют свою инфекционность



Устойчивость к

Химическим факторам



In vitro



Физическим факторам

- альдегидам (формалину, например)
- протеолитическим ферментам
- органическим растворителям
- неионным и ионным детергентам



- ультрафиолетовому облучению
- ионизирующей радиации
- высокой температуре (до 1000 градусов по Цельсию)

Уфф, да, пиктограммка подобрана что надо, вот уж действительно, настоящий монстро, которого ничего не берёт! И... Док, как белок может сохраняться при таких аццких температурах??



При таких температурах прионы как белковые соединения конечно же денатурируют. Но то, что от них остаётся, неким образом сохраняет инфекционность, и это подтверждено экспериментально. Один из таких экспериментов описан в инфо-блоке ниже. Команда американских учёных примерно в такой печи, как показано на рисунке, «жгла» прионы, исследуя при какой температуре они теряют инфекционность.



Эмм, Док это же «вынос мозга»... Как такое вообще возможно? Я тут загуглил, температура в сталеплавильной печи до 1800 по Цельсию. А тут под 1000 градусов и инфекция выживает! 🔥🔥🔥



Вот тебе и задачка, выбирай специализацию по прионам, будешь исследовать этот вопрос...



Насчёт сохранности инфекционности, дорогой Студ, существует несколько гипотез. Вот одна из любопытных.

При обугливание биоматериала с прионами образуются фуллерены – есть такой класс соединений.

Предполагается, что эти соединения могут служить своеобразной «неорганической матрицей», которая способна структурировать соединения органической природы. Гипотеза неорганической матрицы служит также для объяснения некоторых мутаций в земных живых системах химическим действием субстанций, занесённых к нам на Землю из космоса на метеоритах, о как!

Эта гипотеза, правда вкратце, но описывается в коллективной монографии под редакцией д.м.н. В.И. Покровского «Прионы и прионные болезни человека». Номер в навигации

Эксперимент «с поджогом прионов»

8



Основные участники

Пол Браун с командой, Карлтон Д. Гайдушек*



Публикация результатов

28 марта 2000 года



Общая «механика» эксперимента

Биоматериал, содержащий прионы штамма 263K нагревали до температуры от 150 до 1000 градусов по Цельсию, после чего вводили в мозг здоровым хомякам.

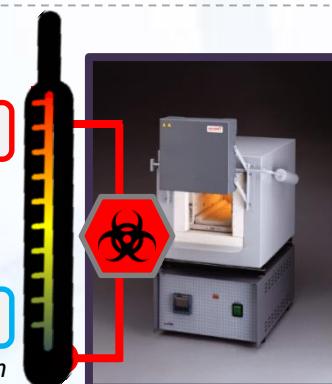


Основные результаты

Инфекционность на 100% исчезала после нагревания биоматериала до температуры выше 1000 градусов по Цельсию

1000 °C

150 °C



*Карлтон Дэниэл Гайдушек [Гайдушек] – вирусолог/педиатр, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине 1976 года «За открытия, касающиеся новых механизмов происхождения и распространения инфекционных заболеваний».

9

Сохраняют инфекционность в экстремальных условиях



«Неорганическая матрица» звучит необычно, я бы сказал.

Это да, только учти, что монографию «Прионы и прионные болезни» издательства РАМН ты сможешь почитать только в библиотеке. В частности скрины со страниц этой монографии доступны в электронном читальном зале Российской Национальной Библиотеки.

ОК, Док. Но если прионы такие живучие, то почему мы ещё все не заразились?

Мне, кстати, задавали где-то похожий вопрос на одной конференции по амилоидозам. И вот, что я хочу тебе сказать по этому поводу. **Во-первых**, прионы (речь о патогенных прионах, как ты понял) как таковые в природе и техносфере не очень распространены. В том смысле, что сельскохозяйственных животных, которые идут на мясо, через потребление которого возможно получить инфекцию, прионы поражают крайне редко, а себе подобных цивилизованное общество в пищу не потребляет. Да и спонтанные сбои конформации PrPC случаются относительно редко. Почему об этом зашла речь – поговорим позже. Таким образом редкость прионов в окружающей нас среде – это существенный фактор невысокой распространённости прионных болезней.

Во-вторых, хотя инфекционность прионов и довольно стойкая, всё же существуют разрушающие воздействия, которые довольно успешно её инактивируют и в более «мягких» условиях. В листе навигации можешь посмотреть источник [10] с сайта Dendrit, там есть интересная таблица, отражающая сравнительные данные по устойчивости инфекционности прионов к разнообразным агрессивным воздействиям.

Кстати, если ты обратишься к подобным данным, взятым из разных источников, то ты, возможно, не без удивления обнаружишь, что они могут различаться. В той же самой таблице с Dendrit'a прионы очень даже инактивируются при 160 градусах по Цельсию. В данном случае причина в том, что такой температурой можно достичь их инактивации, планомерно нагревая биоматериал с прионами в течение 24 часов, а в эксперименте, который мы обсуждали с тобой выше и где пороговая температура инактивации составляла те самые 1000 градусов по Цельсию, нагревание шло всего 5-15 минут.

Какой вывод делаем? Расхождения в некоторых данных далеко не обязательно свидетельствуют о чьей-то ошибке. Скорее всего, эти разные данные просто-напросто получены в ходе по-разному поставленных экспериментов. И чтобы корректно разобраться в сути вопроса, когда ты имеешь дело с расхождениями в неких качественных характеристиках чего-либо, тебе лучше всего выйти на описание постановки тех экспериментов, в которых эти данные и были получены.

Доверяй, но проверяй, это же очевидно, Док. А вообще лучший эксперимент это тот, который ты поставил собственными руками.

С одной стороны, в поставленном самим собой эксперименте, ну или, что более реально, – в эксперименте, поставленном твоим коллективом, вроде как уверенности больше, однако, важно помнить, что нельзя объять необъятного.

Ставить эксперименты самому это здóрово, но в науке, как и вообще в деятельности общества, принято разделять задачи и кооперироваться. Это повышает общую эффективность.

Благодаря этому есть возможность каждому сконцентрировать внимание на отдельной проблеме или научном направлении и тем самым вместе успевать больше и помогать друг другу. Это, кстати, повышает не только количество, но и качество результата.

Разделение труда, все дела...

Об организации и принципах проведения научных исследований мы ещё поговорим, это вообще системообразующая тема. Ну так вот, Студ, мы обсудили с тобой свойства прионов, как говорится, *in vitro*, то есть вне организма («в пробирке»). Теперь давай посмотрим, как ведут себя прионы внутри организма и к чему приводит это их поведение. Рассмотрим свойства прионов на примере их «поведения» в организме человека.

Размножаются особым малоизученным способом



A
B C

Расшифровка термина

Процесс

самовоспроизведения прионов

Конформационная

конверсия

Структурная

Перестройка
(преобразование)

В организме человека, помимо чрезвычайной устойчивости к разрушению, прионы проявляют ещё одно своё паразитическое свойство – способность к «размножению», или лучше сказать - самовоспроизведению. Как ты помнишь, Студ, прионы это белки, а значит и самовоспроизведение у них особенное, не на основе ДНК как общеизвестного носителя генетической информации. На данном этапе обсуждения я бы хотел вообще отойти от понятия «размножение», а заменить его именно термином – «самовоспроизведение», дабы не смешивать смысл традиционно вкладываемый в размножение с тем, на что способны прионы.

Самовоспроизведение прионов имеет довольно точное определение – конформационная конверсия, что в более «русском» варианте звучит как «структурная перестройка» или «структурное преобразование».

При этом, чтобы воспроизводиться, прионы должны «найти» в организме подобные себе по составу физиологические белки, те самые PrPC, о которых мы говорили ранее.



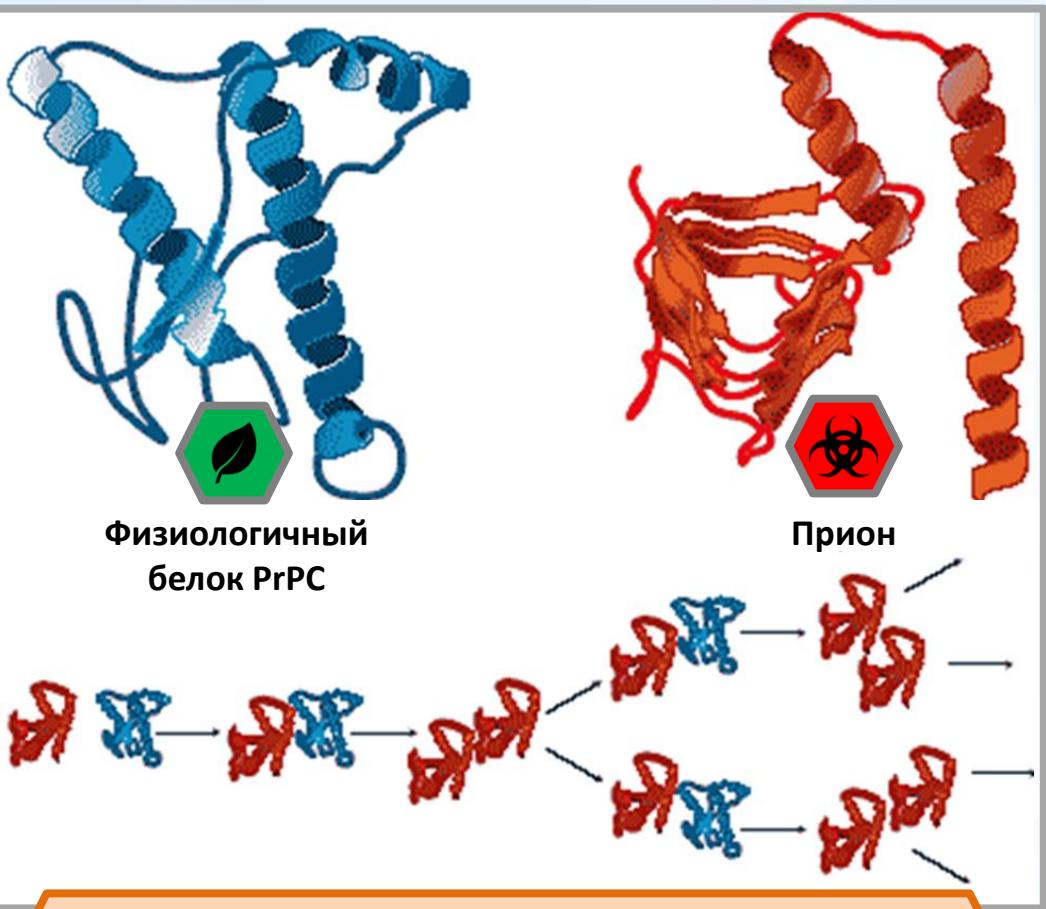
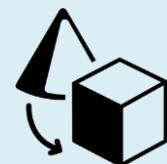
И найдя те самые Пи-эр-пи-си, прионы их перестраивают в себе подобные молекулы, преобразуют их здоровую конформацию в свою, прионную, патогенную.

Процесс прионной конверсии

Точно так, Студ. Прионы, пребывая в организме, «находят» свои здоровые аналоги и «переводят их на тёмную сторону силы».

Этот процесс происходит медленно, но верно. Меняя конформацию здоровых молекул, прионы увеличивают своё количество и формируют нерастворимые нити (фибриллы). Кстати, замечу, что прионы в принципе встречаются именно в виде этих фибрилл. Процесс условно протекает примерно так: сначала растёт одна прионная фибрилла, затем она ломается и образуются уже две фибриллы, которые начинают расти. Таким образом реакция прионной конверсии вовлекает всё большее количество здоровых молекул PrPC.

И так процесс продолжается до выхода на определённое количественное «плато», на котором прионы перестают «размножаться».



А перестают размножаться потому, что трансформировали все физиологические белки?

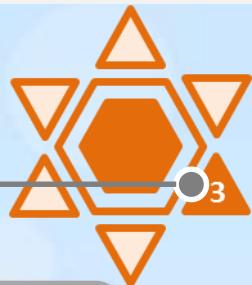
Нееет, там ещё далеко до тотального прионо-превращения. Причина, видимо, в другом, и это ещё предстоит выяснить.

Реакция конформационной конверсии является ЦЕПНОЙ РЕАКЦИЕЙ

Нууу, Док, я всё понял. Полагаю, задавать вопрос о биохимическом механизме прионной конверсии так же бесполезно...

...

Размножаются особым малоизученным способом



По мере протекания процесса патологической конверсии PrPC под действием прионов происходят структурные (морфологические) и функциональные (физиологические) нарушения работы головного мозга до тех пор, пока они не становятся несовместимыми с жизнью. Вообще весь этот процесс неконтролируемого разрастания собственных структур организма, приводящий к его гибели, учёным кое-что сильно напомнил из патологических процессов клеточного уровня.



Рак, да Док?

Ага, особенно эта аналогия заиграла более полновесным смыслом, когда оказалось, что прионные заболевания могут возникать спорадически и наследственно, а не только инфекционно. Это правда, я говорю, забегая немного вперёд (чтобы потом не возвращаться назад) :)))

Так в науке теперь неформально прионизацию физиологичных белковых структур организма именуют не иначе, как «канцерогенез на молекулярном уровне». /Кстати, небольшой offtopic – есть гипотеза о том, что прионы, возможно, участвуют в процессе реального канцерогенеза. Можешь почитать об этом, если интересно, вот статейка [14]/.

14

Сергей Георгиевич Инге-Вечтомов
петербургский учёный-генетик, д.б.н.

Механизм развития прионных болезней «... ЭТО ФАКТИЧЕСКИ КАНЦЕРОГЕНЕЗ НА МОЛЕКУЛЯРНОМ УРОВНЕ» [15]

15

«Прионы – молекулы-оборотни» называется видео, где даёт интервью Сергей Георгиевич, о как!

Ещё в научпопе встречал название прионов - «молекулы-зомби», занятно правда? :)))

Это потому, что они способны заражать здоровые белки, переводя их в свой стан, один за другим, целыми сотнями тысяч...?

И это ещё при том, что прионы, с точки зрения современной биологии, так же, как и прожорливые и опасные ходячие мертвецы, являются неживыми.

«Неживые» + «заражают» здоровые молекулы, «переводя их в свой стан» + приводят к смерти макро-организма = образ зомби, как-то так.

В общем, прионы настолько поразили воображение учёных, что в научно-популярном понятийном обороте и научном «междусобойчике» они уже обзавелись такими вот специфическими названиями.

Потом откроют какое-нибудь новое свойство прионов и опять экстравагантное имя присвоят! :)

Вполне возможно, тем более, что новых фактов о прионах открывается всё больше и больше...

Так, например, на сегодняшний день установлено, что прионное заболевание проходит две стадии: **инфекционную**, на которой прионы увеличивают своё количество и вторую – **токсическую**, на которой количество прионов в тканях-мишенях (среди них основная – ткань головного мозга) устанавливается на определённом количественном уровне и начинается массовая гибель нейронов. Подробнее об этом процессе ты можешь прочитать здесь [16].

На основе этих данных рождаются новые интересные гипотезы, одна из них заключается в том, что патогенное воздействие на организм связано не только с самой прионной конверсией. И, вероятно, есть ещё один агент, тоже белковой природы, который и оказывает нейротоксическое воздействие на ткань головного мозга, из-за чего и гибнут нейроны. Его называют PrPL от английского – Prion Protein Lethal, летальный (смертельный) прионный белок!

16

Фазы прионного патогенеза

- 1 **Инфекционная**
«самовоспроизведение» прионов
- 2 **Токсическая**
гибель нейронов, глиоз

Правда в объяснении токсической фазы прионного патогенеза есть и альтернативное объяснение, в котором у основного приона нет никаких «токсических сообщников». Так, Адрианно Аггуци, полагает, что токсическими свойствами на определённом этапе начинает обладать сам патогенный прион и в этом ему помогает ни кто иной, как PrPC [17]. Так что это тот возможный случай, когда «враги могут быть в наших рядах»! В общем, продолжение следует, следим за новостной лентой исследований прионов!

17

Вызывают неизлечимые заболевания



Вообще тебе, думаю, будет любопытно узнать, что прионные болезни это лишь одна из разновидностей целого класса заболеваний, вызванных изменением естественной (или, как ещё говорят, «нативной») структуры белков организма человека. Эти заболевания называются **КОНФОРМАЦИОННЫМИ**. А вывод из этого такой, что, занимаясь проблемой прионов, мы, по сути, имеем дело с частным проявлением более масштабного и сложного явления молекулярной патологии. В инфо-блоке ниже я решил привести примеры нескольких белков, изменение конформации которых ведёт к развитию болезней. Я для примера привёл 7 белков, всего же их насчитывается на текущий момент развития науки – 21 штука.



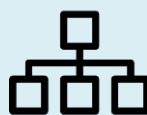
Примеры конформационных болезней

Название белка	Болезнь, вызванная изменением его конформации
Гемоглобин	Серповидно-клеточная анемия и другие болезни с разрушением эритроцитов
Лизоцим	Наследственный амилоидоз с поражением почек
Амилин	Сахарный диабет 2-ого типа
Белок-предшественник бета-амилоида	Болезнь Альцгеймера
Альфа-синуклеин	Болезнь Паркинсона
Атаксин	Спионцеребральная атаксия
PrPC (внутриклеточный прионный белок)	Прионные болезни
...	.../полную версию смотри в источнике/

12

И все эти заболевания протекают по типу прионных? А кстати, мы же даже ещё не разобрали как возникают сами прионные болезни, что за непорядок, Док? :/

Факторы развития конформационных заболеваний пока что находятся в процессе изучения. Есть данные о неких сбоях в нормальной пространственной укладке белков в организме и накоплении там белков с нарушенной конформацией. Как ты понимаешь, есть и наследственный фактор, куда же без него, но это пока что лишь первое приближение к раскрытию загадки конформационных болезней. А вот пути возникновения именно прионных заболеваний приведены в инфо-блоке справа. В их отношении, кстати говоря, примечательно то, что прионные заболевания это одни из немногих конформационных, имеющих доказанный инфекционный путь возникновения. В данном случае мне так и хочется сказать, что прионы очень даже оправдывают понятие «infectious» в своём названии! Хотя именно инфекционный путь возникновения прионных заболеваний и является самым редким. Наиболее распространён спонтанный путь (болезнь «вдруг» начинается). Есть гипотезы относительно факторов их возникновения, но доподлинно мы пока не знаем, по какой причине происходят те самые конформационные сбои, запускающие цепную реакцию прионной конверсии...



Пути возникновения прионных заболеваний

Инфекционный

Болезнь развивается вследствие попадания прионов в организм извне



Наследственный

Болезнь развивается вследствие наличия генетического дефекта, приводящего к изменению конформации белков с физиологической на прионную



Спонтанный [спорадический]

Болезнь развивается вследствие «конформационного сбоя» в организме по невыясненным причинам



Вызывают неизлечимые заболевания



И что происходит в организме, когда они вот так раз – и возникают «спорадически»??

Вне зависимости от пути возникновения, и разновидности самого заболевания, все они развиваются по схожему сценарию (как говорят, имеют схожий «патогенез»). А сценарий этот был описан ещё в 1953 году, когда о самих прионах ещё знать не знали, а мысль об инфекционных свойствах белка была настоящей фантастикой. Так вот, прионные заболевания относятся к так называемым «медленным (инфекциям)». Слово «инфекция» здесь это некоторая условность, так как ты уже знаешь, что прионные болезни возникают разными путями и инфекционный лишь один из них.



Характеристики медленных инфекций [в том числе прионных заболеваний]

Кстати в группе медленных инфекций прионы соседствуют с вирусами, так как ведут себя очень схоже с ними.



Инкубационный период
30 – 50 лет



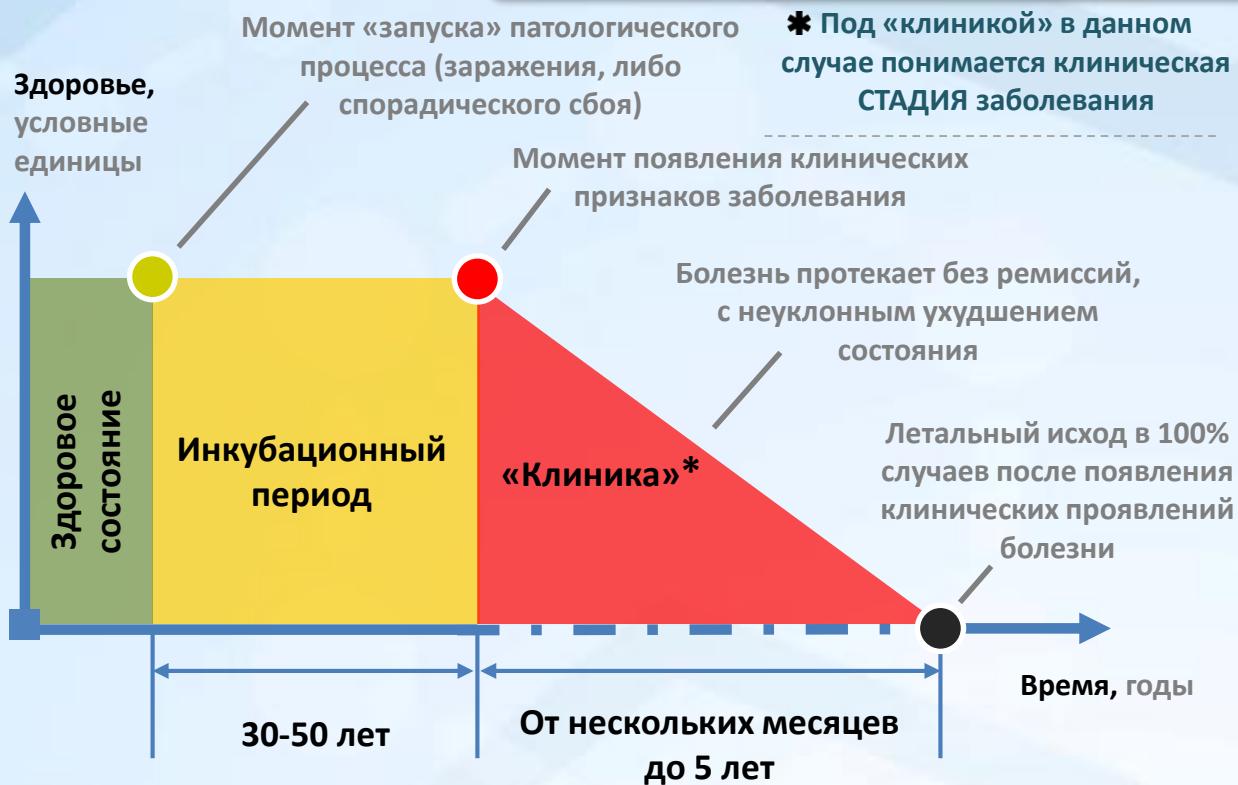
Поражение головного мозга



На клинической стадии болезнь протекает с постоянным ухудшением состояния пациента, без временных улучшений (ремиссий)



100% летальный исход



Ууу, Док, обожаю графики! А тут получается показаны три стадии жизни эмм, условного пациента: был здоров в зелёном сегменте, потом, значит, заболел, но болезненных проявлений ещё нет, это жёлтый сегмент, и ведь это на протяжении целых 30-50 лет... ничего себе (!), а потом клиническая стадия, «красная» и на ней – неумолимое угасание. Брррр, жуть.

Верно вещаешь, Студ. Ну да, скажем так, это обобщённая графическая модель протекания медленных инфекций и их частного случая, прионных заболеваний, которые, напомним, могут быть как инфекционными, так и наследственными и возникающими внезапно по невыясненным причинам (спорадическими).

Да я всё уже понял, Док, не нужно по столько раз повторять :)))) А ещё вот такой вопрос. Начиная с начала клинической стадии до момента смерти прямая линия, типа здоровье убывает прямолинейно?

Хороший вопрос. В линейности убывающей функции здоровья на клинической стадии зашит один-единственный медицинский смысл, а именно то, что болезнь протекает без ремиссий, неуклонно сводя пациента в могилу... В остальном линейная функция взята как наиболее простая, тем более, что никаких иных предположений о темпах ухудшения состояния здоровья тут не делается, да и особого смысла их моделировать в рамках рассматриваемой темы я не вижу.

Док, у Вас масштаб графика «съехал» :)

Он не съехал, он фрагментирован. Это сделано для удобного отображения сильно различающихся по размеру «кусочков» функции здоровья. Отрезок оси абсцисс с повышенным масштабом изображён как штрих-пунктирный. Но это всё технические детали, не закапывайся в них, для нас важен медико-биологический смысл обсуждаемого.

Вызывают неизлечимые заболевания



Ну что, жаждущий новых знаний Студ? Выше мы увидели, как прионные заболевания проявляются в целом, теперь давай перейдём к рассмотрению содержания конкретных прионных болезней. Так сказать, движемся от общего к частному...



По мне, так лучше двигаться от интересного к ещё более интересному.

Одно другому - помогает! Это, кстати, идея на вырост, запишу себе... Впрочем, возвращаемся к нашим прионам ... чуть не сказал, к баранам. Хотя именно с баранов, пожалуй, и начинается история прионных болезней. Вставочка про баранов в тему, ай я молодец :)



Причём тут бараны, Док?

Дык, вот первое описание патогенеза медленных инфекций, сохранившее, кстати, свою актуальность и по сей день, было сделано на основе исследования медленных инфекций животных, одной из которых была прионная болезнь овец под названием «скрэпи» (англ. Scrapie – почесуха). Название Scrapie даже перешло в сокращённый англоязычный термин патогенных прионов, PrPSc (Пи-эр-пи-скрэпи). Так теперь прионы-инфекционные агенты называются сокращённо PrPSc, а их физиологические аналоги, которые внутриклеточные и несут много полезных функций - PrPC, но это ты уже знаешь.



Ааа, это точно. Получается, что теперь все прионы носят в себе имя этой почесухи. М-да... Ну одно хорошо, называть их стало удобно: собственно прион – Пи-эр-пи-скрэпи, а здоровый прионный белок – Пи-эр-пи-си.

Сокращения нам строить и жить помогают (в смысле экономии времени на передачу информации). Отлично! «Нет времени, мы катим дальше ... ». Переходим к рассмотрению прионных болезней человека.



Что, Док, прямо здесь и сейчас?

Ну да, а что нам мешает?? :) Итак, прионные болезни различны. И причина различия в том, какая конкретно конформация прионов участвует в патогенезе. У прионов ведь не одна патологическая конформация, открою секрет. Эти конформации представляют собой некий аналог штаммов. И в зависимости от штамма прионов запустивших болезнь, различается инкубационный период, клиника болезни и продолжительность жизни пациента.



А как проявляются прионные болезни на клинической стадии?



«Клиника» прионных заболеваний

11

Нарушения чувствительной сферы

Амнезия, извращение или потеря чувствительности

Нарушения двигательной сферы

Раскоординация движений, атрофия мышц, параличи

Нарушения высшей нервной деятельности

Потеря рассудка, сонливость, депрессия, сбой биологических ритмов

Прионные болезни относятся к нейродегенеративным энцефалопатиям

Общий признак: поражение головного мозга.



Здесь дана картина «прионной клиники» в целом, для общего понимания диапазона проблем. Безусловно, каждое заболевание имеет свою специфику. И какие-то из этих описаний могут соответствовать одному заболеванию и не соответствовать другому. Это ты имей в виду.



Вызывают неизлечимые заболевания



Прионные заболевания человека

Кúру



1



От 4 до 36 месяцев



Название произошло от слова «трястись» /от холода или страха/ на языке племени Папуа Новой Гвинеи под названием Фóре



С 1957 года по настоящее время погибло более 2 500 человек



«Болезнь каннибалов». Распространялась инфекционно, алиментарным механизмом (через пищу). Канал передачи – трапеза в традиции ритуального каннибализма



После запрета ритуального каннибализма в 1956 году эпидемия куру сошла на нет

Болезнь Крейцфельдта-Якоба



2



До 2-х лет



Более точное по транскрипции название «Болезнь Крейцфельдта-Якоба»



Средняя частота 1: 1000 000



- Sporadический (85 – 90%)
- Наследственный (5 – 6%)
- Инфекционный:
 - Внутрибольничная инфекция
 - Алиментарный механизм



В 1995 году проявил себя т.н. «новый вариант болезни К-Я». Было подтверждено, что болезнь передавалась через заражённое мясо коров, больных «коровьим бешенством», прионной болезнью, поражающей крупный рогатый скот

Синдром Герстмана-Штраусслера-Шейнкера



3



От 2-х до 10 лет



1 случай на 10 000 000 человек. Передается по аутосомно-доминантному типу. Обычно заболевание проявляет себя в возрасте пациента около 40 лет



- Sporadический
- Наследственный



Впервые описано в 1936 году. Первоначально считали, что это заболевание семейное, но теперь известна также sporadическая форма. Этот синдром встречается у лиц в 40-50 лет

Смертельная семейная бессонница



4



До 2-х лет



Или, как её ещё называют на латинский манер, – Фатальная семейная инсомния



Около 100 случаев на 2014 год



Если человек имеет патологический ген, то заболевание обязательно развивается, однако степень его выраженности может значительно варьировать



Впервые описано в 1986 году. В опытах на мышах 1995 года показано, что может передаваться инфекционно [13]

13

Болезнь Альперса



5



От 8 месяцев до 1 года



Она же – хроническая прогрессирующая энцефалопатия детского возраста



Ориентировочно – менее, чем 1: 200 000



Имеет аутосомно-доминантный тип наследования.



Терминологическое разъяснение



Статистика проявления заболевания



Продолжительность жизни пациента с болезнью на клинической стадии



Пути возникновения заболеваний



Дополнительные факты о заболевании

Вызывают неизлечимые заболевания



«Болезнь каннибалов», ничего себе! А что вообще происходит в организме, когда человек «съедает прионы»?

Ты имеешь в виду, «как запускается патогенез при алиментарном заражении прионной болезнью?»

Ну видимо...

Давай разбираться... :)

Последовательность движения прионов в организме в случае алиментарного инфицирования

Путь продвижения

Органы накопления

Движение прионов к мозгу осуществляется посредством аксонального транспорта (подобно вирусам!):

Из селезёнки через грудной проток по нервным стволам

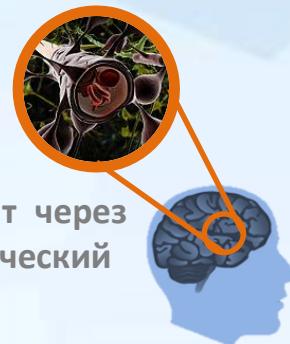


Желудок
↓
Кишечник
↓
Кровь
↓
Лимфа



ALERT!

Прионы проходят через гемато-энцефалический барьер



1 Попадание в кровеносную и лимфатическую систему через ЖКТ

2 Накопление лимфатических органов

3 Движение по спинному мозгу – к головному мозгу.

Чтобы заразиться прионной инфекцией достаточно самой малой дозы прионов, всего нескольких молекул, это доказано для случая экспериментального заражения подопытных животных (мышей) через инъекции в мозговую ткань [18]. Но и при алиментарном механизме передачи заразность тоже очень высокая. В случае съедения чего-то, что содержит прионы, инфекционный агент распространяется по организму в следующей последовательности:

желудок -> кишечник -> кровь -> лимфа. Накапливается в селезёнке, аппендиксе, миндалинах и других лимфоидных тканях (т.н. органах «первичной прионной репликации») [19]. При достижении критической концентрации, прионы начинают движение по направлению к спинному, а затем, головному мозгу, куда проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Да-да, Студ, ты не ослышался, через гематоэнцефалический барьер. Кроме того, ранее считалось, что ЦНС это единственная локализация накопления патологических прионов, однако появились исследования, изменившие эти представления.

Лихо это они, я имею в виду прионы. Так, чтобы проходить барьеры, начиная с мембран ЖКТ и заканчивая ГЭБом. Это сильно...

Патоморфологические признаки прионных болезней

М-да... Ну так вот, по мере достижения головного мозга, развивается общий патологический процесс, который, как мы выяснили выше, делится на две стадии: инфекционную и токсическую. Клиническую картину «панорамно» мы уже посмотрели, сейчас патоморфология подъехала – инфоблок справа.



Потеря нейронов

Разрастание функциональной поддерживающей нервной ткани (глии)

«Губкообразные изменения» в коре головного мозга – лат. *Status spongiosus*

Болезнь протекает без иммунного ответа



Я всё понял. Прионы, они по своему составу такие же, как и физиологичные белки. И иммунитет просто не замечает различие в конформации. Поэтому иммунного ответа на прионную конверсию и нету!

Молодец, Студ! Это действительно так, организм не отличает прионы от нормального белка и никакой защитно-приспособительной реакции в связи с этим не запускает.



.... Ага :) и из-за этого, кстати, прионные болезни сложно лечить. Ведь иммунитет не отличает свой белок от опасного. И если даже его обучить нейтрализовать прионы, то может начаться аутоиммунная реакция.

Теоретически в чём-то верно рассуждаешь. Но на данный момент прионы остаются неразрушаемыми внутри организма, их устойчивость превосходит способности организменных протеолитических механизмов...

Но, к слову, существует и такой феномен, как естественная устойчивость к прионным болезням. Это конечно не иммунитет, это определённая генетическая мутация, но в результате эффект хорош – организм становится невосприимчив к прионной инфекции!



Вот здорово! И как же эта «невосприимчивость» работает?

Биохимия сложна, а принцип прост - «нечего превращать в прион – нет заболевания». Ты же знаешь, что прионная болезнь развивается как процесс превращения своих хороших белков в плохие. А если своих хороших белков изначально в организме нету?



Как нету? Мы же столько говорили, что физиологичные конформеры прионов жизненно необходимы.

Это-то да, просто есть определённая генная мутация в результате которой в физиологичном белке PrPC заменяется одна или несколько аминокислот. Такие модифицированные белки уже не подвержены прионной конверсии. Вот такая естественная природная защита! Об открытии этой мутации можешь прочитать здесь, интересная статья [21].

21



А белки с этой мутацией «по своему функционалу» соответствуют нормальным? В смысле, с такими мутациями люди ничем не страдают?

Этот вопрос сейчас находится в стадии досконального выяснения. Пока никакой информации о том, что люди с генетическим вариантом PrPC страдают какими-либо недугами или испытывают ограничения из-за неких дисфункций, не имеется. Опять-таки это всё «to be continued ...», ждем новостей.

Возвращаясь к теме отсутствия иммунного ответа хочу добавить, что, вообще говоря, здесь есть ещё одна проблема.

Прионные болезни трудно диагностировать. Особенно по ним нет никаких маркёров на инкубационной стадии, по которым можно даже заподозрить заболевание. А на клинической стадии непроста дифференциальная диагностика, то есть отграничение прионного заболевания от всех других на него похожих, скажем, от старческих дегенеративных энцефалопатий (болезней Альцгеймера и Паркинсона). Особенно, если интервал наблюдений короткий и диагноз не может ждать (а в клинической медицине это происходит всегда). Есть возможности электроэнцефалографии или магнитной резонансной томографии, однако данные, полученные этими диагностическими инструментами также неспецифичны.

Единственный верный клинический маркёр – обнаружение самих прионов в организме. Нужен образец ткани пациента, совсем немного, но без этого никак. Без старой доброй биопсии, как видишь, не обойтись.



Ну, надеюсь не из головы же?

Конечно нет, из органов первичной прионной репликации можно брать.



Открытие прионов – значительный вклад в науку



Прионы это реально «бомба», которая «взорвала» прежнее научное мировоззрение. Такой вывод сделал.

Протеомика – наука о белках и их функциях в живых системах

Точно так! Открытие прионов ещё раз наглядно показало, насколько существенную роль играет пространственная структура белка в регуляции биологических процессов. Это открытие сделало существенный вклад в такое перспективное междисциплинарное научное направление, как протеомика.

Наука о белках... Видимо они действительно заслужили такой почёт! А есть такие же науки про жиры, например?

Все органические вещества несут множество полезных функций и в науке для каждого из них отведено своё место. Жирами занимается такое междисциплинарное направление, как «липидомика», а углеводами – «гликобиология».

Итак... открытие прионов не только внесло вклад в протеомику и придало ей новый импульс для развития. Важно ещё, что прионная проблематика поспособствовала более углублённому поиску причин здоровья и болезней на молекулярном уровне. Так же, как прорывом своего времени была концепция и теория клеточной (целлюлярной) патологии, показавшая роль процессов клеточного уровня в поддержании жизни и в нормальном её воспроизводстве, так и сейчас исследования прионов способствуют более глубокому проникновению в основы причин здоровья и болезни, но уже на молекулярном уровне.

Молекулярная патология – наука о болезненных процессах и их причинах, находящихся на молекулярном уровне организации жизни

И это вклад уже в теорию молекулярной патологии. А раз развивается молекулярная патология, Студ, то что должно следовать за этим и вместе с этим?

За патологией и вместе с ней следует ... клиника что ли?? Ааа, я понял куда Вы клоните. Развитие науки о болезни это вклад в науку о лечении, в «молекулярную терапию», да?

Верно, Студ, патология всегда служила одной из системных основ терапевтических наук. И точно, когда рождается молекулярная диагностика, далее за ней и вместе с ней развивается молекулярная терапия. Одно из перспективных направлений этой терапии – **таргетная терапия**, то есть, в переводе, «прицельная» или «высокоточная» молекулярная терапия, реализующая лечебное воздействие на конкретные молекулы, участвующие в патогенезе. На сегодняшний день таргетная терапия применяется при лечении онкологических заболеваний. Большие надежды на неё возлагаются и в части лечения прионных болезней, да и конформационных болезней в целом. Это ох какая актуальная задача, ждущая своих энтузиастов.

Это Вы на меня намекаете :) у меня правда, энтузиазма много. И тема интересная, честно – зацепило...

Действительно, терапия прионных заболеваний находится только в стадии своего становления. Имеющиеся результаты пока что таковы. Найден ряд лекарственных веществ, способных продлить инкубационный период болезни. Это хорошая новость. Однако на данный момент затормозить и, уж тем более, остановить процесс нейродегенерации на клинической стадии пока что не получается. Но есть и положительные результаты, безусловно! Так, например, достигнута нейтрализация прионов *in vitro* [21], а также был синтетически получен прион, восприимчивый к ферментативному расщеплению [22]. Он был успешно перенесён подопытным мышам. Болезнь развилась, однако прионные фибриллы удавалось расщепить с помощью протеаз, которые не могли расщепить PrPSc-фибриллы.

21

22

Открытие прионов – значительный вклад в науку



Изыскания в терапии прионных заболеваний

Возможные направления терапевтического воздействия на прионный патогенез

10

- 1 Блокада первичного инфицирования дендритных клеток
- 2 Блокада распространения прионов по организму (диссеминации)
- 3 Блокада инфицирования нейронов на уровне рецепторов
- 4 Воздействие на процессы внутриклеточного транспорта
- 5 Блокирование взаимодействия PrPC и PrPSc
- 6 Стабилизация конформации PrPC в исходное состояние
- 7 Расщепление фибрилл PrPSc
- 8 Повышение чувствительности прионов к расщеплению ферментами
- 9 Блокада нейротоксического действия фрагментов прионов
- 10 Ингибирование процессов генерации свободных радикалов, сопровождающих амилоидоз

Эти направления представлены в аспекте последовательных этапов прионного патогенеза.

Как видишь, Студ, широченный фронт работ. Ко многим задачам пока что вообще не понятно как подступиться... Например, задача диссеминации является пока совсем «миссией невыполнимой».



Ладно, Док, а что хорошего есть?

Хороша конкретика. Давай рассмотрим те вещества, которые способны продлить инкубационный период прионной инфекции. Среди них:

- Сульфатированные полисахариды
- Краситель конго красный
- Амфотерицин В и его аналоги
- Антрациклин

Также обнаружено, что сульфатированные полигликаны снижают нейротоксичность PrPSc и его фрагментов.



Интересно, Док, это всё, я так посмотрю совершенно разные вещества, а действуют одинаково...

Продление инкубационного периода действительно является для всех них общим эффектом, хотя биохимические механизмы их действия имеют отличия, ты бы так не спешил. Скажем, известно, что конго красный блокирует конверсию PrPC в PrPSc, связываясь с бета-структурными доменами этих белков. А вещества действительно порой очень непохожие. Здесь представлен и краситель, используемый как химический индикатор. В зависимости от кислотности среды, он меняет окраску от синего до красного, есть здесь и продукты, получаемые в основном из морских водорослей (это сульфатированные полисахариды), ну и, наконец, здесь представлены антибиотики. Амфотерицин В – это антимикотический, то есть противогрибковый антибиотик, а антрациклин – противоопухолевый антибиотик.



Да уж, удивительно конечно наш мир устроен. А есть ещё какие-нибудь достижения на фронтах борьбы с прионами?

Из того, с чем знаком лично, пока что всё. Но прогресс науки и техники быстр и он всё ускоряется.  Постоянно появляются новые разработки, уточняются сведения о прионах, следи за новостями, читай журналы, заходи на разные полезные сайты, в том числе, на сайт Биомолекулы.



Лист-навигатор по источникам информации

1



№	Название	QR-ссылка	№	Название	QR-ссылка
1	<i>Вироиды, статья</i>		6	Faris R., Moore Roger A., Ward A., Race B., Dorward D. W., Hollister Jason R., Fischer R. Elizabeth, Priola S.A., « <i>Cellular prion protein is present in mitochondria of healthy mice</i> »	
2	Панов А., « <i>У бактерий тоже есть прионы</i> »		7	Linden R., « <i>The Biological Function of the Prion Protein: A Cell Surface Scaffold of Signaling Modules</i> »	
3	Кренёв И., « <i>Проблема фолдинга белка</i> »		8	Shorter J, Lindquist S., « <i>Prions as adaptive conduits of memory and inheritance</i> »	
4	Зуев В.А. , « <i>Медленные инфекции человека и животных</i> »		9	Brown P., Gajdusek D.C. , « <i>New studies on the heat resistance of hamster-adapted scrapie agent: Threshold survival after ashing at 600°C suggests an inorganic template of replication</i> »	
5	Mabbott A. N. , Bradford M. B., « <i>The Good, the Bad, and the Ugly of Dendritic Cells during Prion Disease</i> »		10	Покровский В.И., Киселёв О.И., Черкасский Б.Л., « <i>Прионы и прионные болезни</i> ». М.: Изд-во РАМН, 2004, 381 с.	

Лист-навигатор по источникам информации

2



№	Название	QR-ссылка
---	----------	-----------

№	Название	QR-ссылка
---	----------	-----------

11 *Прионные инфекции. Материал с сайта Dendrit*



16 Башмакова В., «Патогенез прионных заболеваний состоит из двух стадий — инфекционной и токсической»



12 Сахаров В.Н., Литвицкий П.Ф., «Нестабильность конформации белка – общий компонент патогенеза болезней человека»



17 Vallabh Minikel E., «Do we need PrPL to explain the neurotoxicity of prions?»



13 Brandner S., Jaunmuktane Z., «Prion disease: experimental models and reality»



18 Fryer H.R., McLean A. R., «There Is No Safe Dose of Prions»



14 Antony H., Wiegmans A.P., «Potential roles for prions and protein-only inheritance in cancer»



15 Видео-фильм: «Прионы – молекулы-оборотни»



19 O'Connor T., Aguzzi A., «Prions and lymphoid organs: solved and remaining mysteries»



Лист-навигатор по источникам информации

3



№	Название	QR-ссылка
---	----------	-----------

20

Кондратенко Ю.,
«Мутация, защищающая от всех известных прионных болезней»



Мы завершаем знакомство с темой прионов, остальное на твоё самостоятельное изучение. Ну что скажешь?



Скажу, что под впечатлением и запаса возом пищи для размышлений... А что мне нужно, чтобы дальше копать по прионам?

21

Taschuk R., Jacques V. der M.,
Marciniuk K., Potter A.,
Cashman N., Griebel P.,
Napper S.,
«*In vitro* neutralization of prions with PrPSc-specific antibodies»



Какому именно. У меня их больше, чем предметов, причём по специальности подходят практически все.



Ну основное, можно брать текущие курсовые и рефераты, по интересующей тебя теме, набирать информацию для будущих серьёзных исследовательских работ и в конечном счёте – диплома. Можно заявить о своём интересе преподавателю.

22

Colby D.W. , Wain R. ,
Baskakov I.V. , Legname G.,
Palmer C. G., Hoang-Oanh B.
Nguyen, Lemus A., Cohen F. E.,
DeArmond S. J., Prusiner S. B.,
«*Protease-Sensitive Synthetic Prions*»



Понял, пойду сначала усвою изученный материал. Думаю, это хорошо зайдёт под отличную яичницу с грибами в сметанном соусе.



Полагаю, к тому, который к этому располагает и готов как-то дополнительно направить твой интерес, а может и конвертировать его во что-то, полезное, например, предоставить тебе возможность поучаствовать в его научно-исследовательской работе. В той части, которая покрывается твоим интересом, конечно. Тут надо искать, не со всяким преподавателем у вас будут общие точки соприкосновения, как научные, так и общечеловеческие. Важно «нащупывать», пробовать, стремиться. Хочешь выйти на траекторию успеха в аспирантуре – пора устремляться уже сейчас.

Ахах, с грибами, здорово живёшь, Студ :) Ну давай, смотри только аккуратней, мне говорили в прошлый раз после твоего экспериментального супа №5 на потолке этажом ниже появились синюшные пятна.



Кто говорил? Врут. Пятен не осталось, я сам ходил смотреть. Просто блендер который мне дали оказался крякнутым и невовремя разгерметизировался. Говорят те, кому не досталось в тот день. Так-то все сыты-довольны были. Всего доброго, Док!