

Биология

Простые вопросы

Задача 1

(8 баллов)

Известно, что у многих бактерий есть пигмент бактериохлорофилл, который поглощает свет в ближнем инфракрасном диапазоне, недоступном для обычных растений и цианобактерий. В лаборатории профессора Клеточкина синтезировали новое лекарство (фотосенсибилизатор) для фототерапии рака на основе этого пигмента. Максимум спектра поглощения фотосенсибилизатора старого поколения был 532 нм. Известно, что молекулы полученного фотосенсибилизатора избирательно накапливаются в опухолевой ткани. Механизм действия лекарства основан на том, что при поглощении света фотосенсибилизатор вызывает образование синглетного кислорода, разрушающего опухолевые клетки.

1. Как вы думаете, почему профессор Клеточкин считает, что новый фотосенсибилизатор будет эффективней старого?

2. При облучении опухоли какой лазер будет более эффективен с новым фотосенсибилизатором?

А. Синий

Б. Зеленый

В. Красный

Г. Инфракрасный

Ответ:

1. У нового сенсбилизатора максимум спектра поглощения лежит в инфракрасной (ИК) области спектра. Известно, что биологические ткани более проницаемы для света с длинами волн 620–1200 нм, так как в тканях меньше пигментов поглощающих в этой области, на этом свойстве и основано предположение профессора Клеточкина. Таким образом, с новым лазером можно облучать опухоли расположенные более глубоко в ткани. **(6 баллов)**

2. Более эффективен будет ИК-лазер, так как новый фотосенсибилизатор поглощает в этой области **(2 балла)**.

Задача 2

(8 баллов)

В лаборатории наноматериалов синтезировали два порошка диоксида кремния, отличающиеся по размерам частиц. В первом порошке размер сферических частиц был 50–70 нм, а во втором порошке содержались частицы с диаметром 2 мкм. Один из порошков был промаркирован как А, другой — как Б.

В соседней лаборатории оценивали токсическое воздействие различных концентраций водных растворов полученных порошков диоксида кремния при пероральном введении крысам. Известно, что в классической формуле Габера константа токсичности оценивается по формуле: $K=C*t$, где C – концентрация токсиканта, а t – время его воздействия.

1. Как вы думаете, можно ли использовать классическую формулу Габера для определения токсичности этих двух порошков? Ответ поясните **(4 балла)**.

2. Через 3 дня после введения растворов порошков были взяты образцы различных тканей подопытных животных. В группе, которой вводили порошок Б, частицы оксида кремния были обнаружены в тканях печени, а частицы из порошка А не были выявлены ни в каких тканях. Как Вы считаете, каков был размер частиц в порошке А? Ответ поясните **(4 балла)**.

Ответ:

1. Формула Габера не подходит для оценки веществ, если они представляют собой наночастицы, так как свойства порошка наночастиц диоксида кремния отличаются от его свойств в виде микрочастиц, но подходит для макрочастиц **(4 балла)**.

2. Порошок Б – это порошок с наночастицами величиной 50-70 нм, накопившимися в ткани печени. Микрочастицы диоксида кремния нейтральны и легко выводятся из организма, не накапливаясь в тканях. Так что в порошке А размер частиц составлял 2 мкм **(4 балла)**.

Задача 3

(8 баллов)

Студенты Маша и Миша делали свою первую лабораторную работу по клеточной биологии. В ходе работы им надо было поддерживать жизнедеятельность клеточной культуры в течение двух недель. Для этого они каждый день должны были менять в чашках с культурой клеток физиологический раствор и снова помещать чашки с клеточной культурой в CO_2 -инкубатор. Физиологический раствор ребята готовили из солей $NaCl$, KCl , $CaCl_2$, $MgCl_2$, $NaHCO_3$, глюкозы и антибиотика. Однажды во время приготовления раствора ребята отвлеклись и нарушили состав буфера, неправильно взвесив некоторые из компонентов буфера. Через сутки ребята увидели, что в чашках клетки выглядят нормально, но по функциональным тестам оказалось, что многие из них мертвые.

Вопросы:

1. Для чего нужен каждый из компонентов физиологического раствора **(2 балла)**?

2. Почему клетки так изменились **(2 балла)**?

3. Если бы ребятам надо было исследовать проникновение наноконструкции в цитоплазму, а затем ядро клеток, то какой тип клеток следовало бы выбрать **(2 балла)**: (А) эритроциты; (Б) макрофаги; (В) первичную культуру нейронов; (Г) первичную культуру эндотелиальных клеток. Ответ поясните **(2 балла)**.

Ответ:

1. Соли необходимы для поддержания нужного экстраклеточного ионного состава среды, максимально приближенного к ионному составу межклеточного пространства в ткани

(необходимо точное воспроизведение осмолярности среды, концентраций всех ионов, чтобы поддерживать физиологическую активность ионтранспортных систем клеток, клеточную морфологию и т. д.). Гидрокарбонат натрия был нужен, чтобы поддерживать нужное значение pH в растворе (естественно, в сочетании с CO₂ в атмосфере инкубатора). Глюкоза необходима для снабжения клеток субстратом для гликолиза, в ходе которого образуется АТФ, NADH и пируват, являющийся субстратом для цикла Кребса, снабжающего дыхательную цепь митохондрий первичными донорами электронов NADH (комплекс I дыхательной цепи) и сукцинатом (комплекс II дыхательной цепи). Антибиотики добавляют, чтобы подавить рост бактерий, разрушающих клетки. **(2 балла)**

2. Возможно несколько вариантов. Ребята могли добавить мало глюкозы, поэтому клетки не получали достаточное количество энергии и начали терять жизнеспособность. Возможно, что еще было превышено содержание антибиотика, поэтому часть клеток погибла от токсического действия антибиотика. Кроме того, Маша и Миша могли добавить неправильное количество гидрокарбоната, что повлекло за собой изменение pH в физиологическом растворе и потерю жизнеспособности клеток. Следует подчеркнуть, что перечисленные нарушения в составе раствора должны были быть не очень значительными, иначе клетки могли существенным (видимым) образом изменить свою морфологию и/или взаимодействие с поверхностью чашек Петри **(2 балла)**. Два балла выставялось при указании любой из перечисленных причин.

3. Для этого нужно взять клетки с выраженной способностью к эндоцитозу — макрофагов **(2 балла)**. Остальные типы клеток эндоцитозной активностью не обладают **(2 балла)**.

Задача 4

(8 баллов)

В биологии большинство процессов принято представлять в виде схем. Поэтому любому биологу нужно с легкостью читать такие схемы, выделяя только важное. Вашему вниманию предлагается упрощенная схема регуляции метаболизма глюкозы в печени (рис. 1).

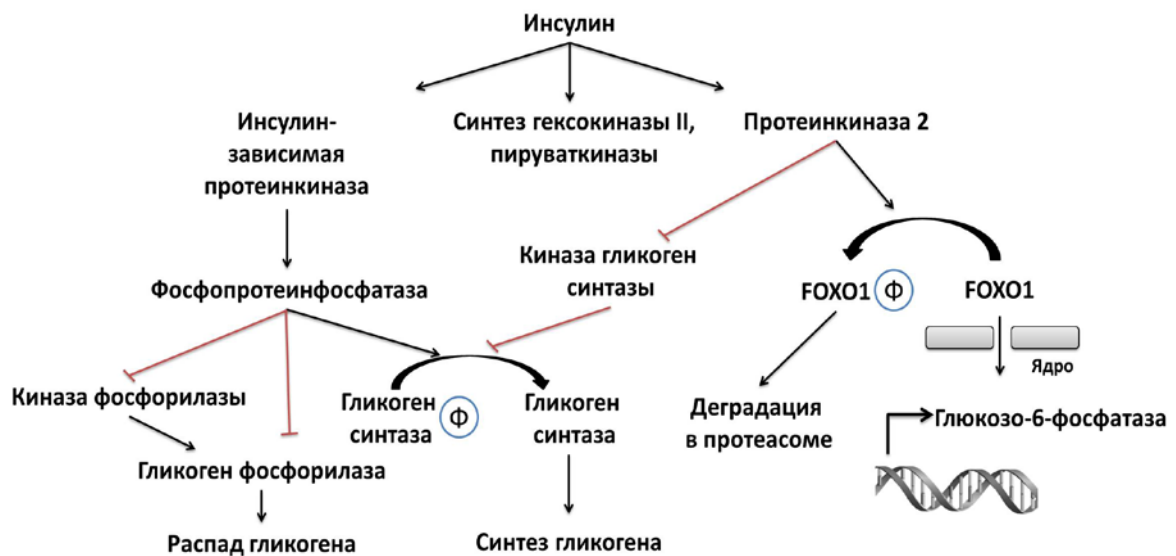
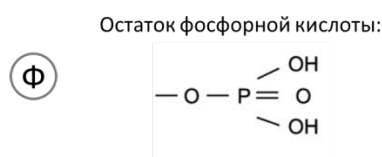


Рис. 1. Регуляция метаболизма глюкозы в клетках печени.

Важно понимать, что многие ферменты регулируются с помощью модификации. Например, фосфорилирование белка – это ковалентное связывание аминокислоты (или нескольких аминокислот) белка с остатком фосфорной кислоты (фосфорильной группой). На рисунке она обозначена буквой Ф в кружочке:



Такая модификация может как активировать, так и инактивировать фермент в зависимости от аминокислоты, к которой присоединяется фосфат, и от количества присоединенных фосфатов. Существует два основных класса ферментов, реализующих присоединение и отщепление фосфата: киназы и фосфатазы (их функцию можно определить по рис. 1).

FOXO1 – это транскрипционный фактор, ответственный за экспрессию генов глюкозо-6-фосфатазы.

Нарушение метаболизма глюкозы может приводить к сахарному диабету. Причиной сахарного диабета может быть как нехватка инсулина в организме, так и инсулинорезистентность – невосприимчивость организма к действию инсулина (который при этом нормально вырабатывается). Такой тип диабета является инсулин-независимым.

Вопросы:

1. Какие гормоны вырабатываются при изменении содержания глюкозы в крови (приведите минимум 2 примера) **(2 балла)**? На какие органы и ткани они действуют **(1 балл)**?
2. Какая форма транскрипционного фактора FOXO1 является активной, а какая – неактивной **(0,5 балла)**? Может ли неактивная форма транскрипционного фактора долго присутствовать в клетке? Почему **(0,5 балла)**?
3. Исходя из названия фермента, напишите уравнение реакции, катализируемой глюкозо-6-фосфатазой **(0,5 балла)**.
4. В клетках печени есть транспортер глюкозы GLUT2. Однако фосфорилированная глюкоза не может пройти через транспортер. Для чего природа изобрела этот механизм **(1 балл)**? Что будет происходить с уровнем глюкозы в крови при мутации протеинкиназы 2? Почему **(0,5 балла)**?
5. Перспективным способом лечения заболеваний, связанных с мутациями важных ферментов, может стать генная терапия. Представим себе, что мы поместили нужный ген внутрь липосомы (замкнутые пузырьки, состоящие из липидного бислоя), к которой пришиты антитела к определённым тканям (допустим, к клеткам печени). Опишите этапы, которые преодолевает ген, после инъекции липосомы в кровь **(2 балла)**?

Ответ:

При снижении уровня глюкозы в крови вырабатываются глюкагон, адреналин и стероидные гормоны, при повышении уровня глюкозы – инсулин.

За каждый гормон по 1 баллу (**максимум 2 балла**).

Действуют, в первую очередь, на печень, скелетные мышцы, почки (**1 балл**).

Из рисунка видно, что фосфорилированная форма транскрипционного фактора деградирует, а дефосфорилированная – активирует синтез фермента. Значит, активна дефосфорилированная форма (**0,5 баллов**). Неактивная форма быстро деградирует в протеасоме, поэтому долго в клетке не присутствует (**0,5 баллов**).

Как видно из схемы (на примере фосфопротеинфосфатазы), ферменты класса фосфатаз отщепляют фосфорильную группу. Можно предположить, что глюкозо-6-фосфатаза отщепляет (гидролизует) фосфат от глюкозы-6-фосфата (Г-6-Ф): $\text{Г-6-Ф} + \text{H}_2\text{O} = \text{Г} + \text{Ф}$. Желательно знать химическую формулу глюкозы ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$) и уметь написать формулу фосфата (H_2PO_4^-).

Максимум **0,5 баллов** (из-за малого количества правильных ответов баллы ставились всем, кто пытался написать уравнение реакции. Самым распространенным был ответ: $\text{Г} + \text{Ф} = \text{Г-6-Ф} + \text{H}_2\text{O}$).

При повышении уровня глюкозы в крови глюкоза поступает в клетки печени. Ее концентрация в клетках повышается. Чтобы она не выходила обратно в кровь, её фосфорилируют до Г-6-Ф (**1 балл, но принимались и другие обоснованные ответы**). Судя по схеме, при мутации протеинкиназы 2 не происходит инактивация транскрипционного фактора FOXO1 и фермент глюкозо-6-фосфатаза синтезируется. Он превращает Г-6-Ф в глюкозу, которая может свободно покинуть клетки. Это нарушает регуляцию уровня глюкозы, увеличивая концентрацию глюкозы в крови (**0,5 баллов**).

После инъекции генетическая конструкция, помещенная в липосому, преодолевает следующие этапы (**2 балла**):

Перемещение по кровяному руслу (минуя макрофагов).

Узнавание антигена нужной ткани антителом липосомы.

Проникновение генетической конструкции в цитоплазму клетки путем слияния мембраны клетки и мембраны липосомы*.

Транспортировка гена к ядру (необходимо предусмотреть защиту от цитоплазматических нуклеаз).

Проникновение в ядро через ядерную пору или во время клеточного деления.

Экспрессия гена

* Возможен вариант интернализации (т.е. эндоцитоза липосомы вместе с комплексом антитело-антиген). В этом случае добавляются этапы: транспорт липосомы; выход генетической конструкции из липосомы с помощью активных веществ, соединенных с конструкцией;

Задача 5

(8 баллов)

Липофусцин называют пигментом «старения», считается, что он является продуктом лизиса митохондрий. Одним из перспективных направлений геронтологии будущего считается создание наноконструкций, которые будут либо предотвращать накопление липофусцина, либо разрушать уже образовавшийся липофусцин в клетках.

Вопросы:

1. Как вы думаете, в эндотелии гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) или в эндотелии периферических сосудов больше накапливается липофусцина и почему **(4 балла)**?
2. В клетках кожи и волосах накапливается схожий с липофусцином пигмент, отсутствующий у животных-альбиносов. Как он называется? Какова его физиологическая роль у млекопитающих? **(4 балла)**

Ответ:

1. В эндотелии ГЭБ, так как в клетках эндотелия ГЭБ в 5-10 раз больше митохондрий из-за того, что этим клеткам приходится расходовать больше АТФ на обмен веществ и активный транспорт **(4 балла)**.
2. Меланин. Он защищает клетки от УФ-излучения, является основным пигментом отвечающим за окраску, является антиоксидантом и адаптогеном **(4 балла)**.

Сложные задачи

Задача 6. Тромбы и нанороботы

(20 баллов)

В книге Роберта Фрайтаса «Наномедицина» даны основные направления медицины «будущего». Фрайтас считал, что в будущем для мониторинга за здоровьем и лечения человека будут созданы искусственные инженерные наноконструкции.

Одной из патологий, в лечении которой эти нанороботы могут помочь, является тромбоз. В норме, тромбообразование - это физиологический процесс в ответ на повреждение стенок кровеносных сосудов, для предотвращения кровотечения. Организм, используя тромбоциты и фибрин, на месте поврежденной стенки сосуда образует тромб.

Однако при ряде заболеваний, этот процесс приобретает патологический характер и может привести к образованию тромбов опасных для жизни человека.

1. Как вы думаете, какие факторы, по вашему мнению, могут вызывать патологическое тромбообразование **(6 баллов)**?
2. (А) Какими свойствами должны обладать нанороботы, чтобы бороться с тромбами и чтобы не вредить организму-хозяину **(6 баллов)**. (Б) Какое вещество будет для этого наноробота индикатором тромбообразования **(1 балла)**? (В) Предложите механизмы их передвижения по сосудам **(2 балла)**. (Г) Предложите способы утилизации нанороботов в организме. А каким способом из организма выводятся продукты распада биологических молекул **(2 балла)**?

3. Как вы думаете, какие сосуды (вены или артерии) более подвержены тромбообразованию и почему (3 балла)?

Ответ:

1. Факторы патологического тромбообразования, или так называемая триада Вирхова: состав крови (факторы которые могут влиять на гиперкоагуляцию) (2 балла), повреждения сосудистой стенки (2 балла), нарушение скорости кровотока (2 балла).

2. А. Ответ на этот вопрос творческий. **За каждый предложенный вариант по 1 баллу. Максимум 6 баллов.** Пример: Нанороботы должны быть меньше по размеру, чем диаметр самых мелких капилляров (5 мкм), чтобы свободно передвигаться по кровотоку (1 балл). Они должны быть носителями веществ с лизирующими (например, плазмин) или антикоагулянтными (например, гепарин) свойствами (1 балл). Нанороботы не должны случайно срезать весь тромб, ведь это может привести к еще худшим последствиям, а должны срезать тромб небольшими кусочкам (1 балл). Можно их оснастить носителем с антибиотиком, если повреждение сосудов вызвано инфекцией (1 балл). Нанороботы не должны распознаваться иммунной системой человека, как чужеродный объект (1 балл). Нанороботы должны работать на своей собственной энергии, полученной заранее и не должны потреблять или каким-либо образом «портить» питательные и энергетические молекулы организма-хозяина (1 балл)

Б. Индикатором на очаги тромбообразования может служить белок фибрин, или предложите свой обоснованный вариант (1 балл).

В. По кровотоку наши нанороботы могут передвигаться пассивно, используя ток крови. Возможно их передвижение с использованием внешнего магнита, если нанороботы обладают магнитными свойствами. Также возможно, что нанороботы будут оснащены аккумуляторами, которые для подзарядки будут использовать электролиты крови (2 балла).

Г. Отработанные или испорченные роботы должны разлагаться до безопасных для организма утилизируемых молекул (например, воды и CO₂) и удаляться «естественным» образом. В удалении продуктов распада биологических молекул участвуют органы выделительной системы, основная часть выделяется в виде мочи через почки, также часть выделяется через потовые железы (2 балла).

3. Вены. Стенки вен намного тоньше, чем у артерий такого же диаметра. Давление крови в венах значительно ниже, как и скорость кровотока, поэтому менее развит средний (мышечный) слой. В венах есть клапаны, повреждение которых и застой крови в зоне их расположения способствуют возникновению тромбов. Вены менее травмоустойчивы, в них даже без участия микроорганизмов часто развиваются воспалительные процессы (3 балла).

Задача 7. Клеточные механизмы памяти

(20 баллов)

1. Известно, что при обучении и формировании кратковременной и долговременной памяти в нейронах, участвующих в обучении, увеличивается синтез белков, необходимых для

установления и поддержания новых связей между клетками. Одним из признаков обучения на клеточном уровне является образование новых синапсов между нейронами.

Вопрос 1:

Что такое синапсы и каково их строение (2 балла) и их функция (2 балла)?

Придумайте и предложите подходы, при помощи которых можно оценить и визуализовать, в каких областях мозга и между какими клетками установились новые связи в ходе обучения (6 баллов).

2. В ходе обучения в нейронах изменяются активность и набор процессов, протекающих во многих органоидах, например, в ядре, на рибосомах и шероховатом эндоплазматическом ретикулуме, в митохондриях и на плазматической мембране.

Вопрос 2:

О каких процессах идет речь (6 баллов)?

3. При установлении новых синаптических связей в нейронах протекает множество процессов как на плазматической мембране, так и в цитоплазме.

Вопрос 3. Расположите по мере увеличения характерного времени процесса и поясните (4 балла):

1. Синтез белков
2. Синтез АТФ
3. Образование новых синапсов
4. Передача электрического сигнала с одного участка нейрона на другой.
5. Обновление белкового состава плазматической мембраны
6. Передача информации с нейрона на нейрон

Ответ:

1. Синапс — это участок локального контакта между двумя нейронами или нервным отростком и мышечным волокном. Существует два типа синапсов: химический и электрический. Химический синапс состоит из пресинаптической и постсинаптической мембран контактирующих отростков и/или тел клеток и межклеточного пространства между ними. В образовании синапса могут участвовать аксон и тело нейрона, аксон и дендрит, два аксона. Многие ученые-нейрофизиологи выделяют еще третий компонент химического синапса — отросток глиальной клетки астроцита, окружающий синапс. Из пресинаптического нейрона при возбуждении выделяется нейромедиатор (или несколько нейромедиаторов), действующий на особые структуры (рецепторы) на постсинаптической мембране. В результате такого действия происходит возбуждение или торможение активности постсинаптического нейрона (или мышечного волокна). В электрических

синапсах пост- и пресинаптическая мембрана соединяются щелевыми контактами, через которые проходят ионы кальция, вызывающие деполяризацию и возбуждение соседнего нейрона. **(2 балла)**. За отсутствие упоминания про электрический синапс баллы не снижались.

Роль синапсов — «соединение» возбудимых клеток для передачи электрического сигнала между ними. Посредством синаптической передачи осуществляется возбуждение или торможение постсинаптической клетки и формирование и поддержание нейрональных сетей, обеспечивающих запоминание определенной информации. Кроме того, путем синапса, образованного на другом пресинаптическом нейроне, осуществляется модуляция синаптической передачи, например, ингибирование соседней «цепочки» нейронов. **(2 балла)**

Для визуализации областей мозга, в которых произошло образование новых связей, можно использовать методы микроскопий, позволяющие визуализировать новые образованные белки. Например, можно визуализировать включение радиоактивно-меченных аминокислот (введенных в организм непосредственно перед обучением) в состав белков. Можно визуализировать увеличение кислородоснабжения в тех отделах мозга, которые активируются при обучении и в которых устанавливаются новые связи (например, при помощи функциональной магнито-резонансной томографии). **При оценивании ответа за каждый правильный метод выставлялось по три балла, максимум 6 баллов.**

2. В ядре идет активация генов, кодирующих структурные и функциональные белки, необходимые для установления и поддержания новых связей между нейронами. На свободных рибосомах синтезируются цитоплазматические белки, в шероховатом ЭПР — мембранные белки или цитоплазматические белки, которые могут в дальнейшем подвергнуться посттрансляционным модификациям в комплексе Гольджи. В митохондриях происходит образование АТФ и NADH, необходимых для синтеза новых белков. На плазматической мембране протекают электрические процессы: генерация и передача потенциала действия, выброс нейромедиатора в синапсе, обновление липидного и белкового состава мембраны (в участках новых синапсов) **(6 баллов)**.

3. Все перечисленные процессы являются многокомпонентными, поэтому возможно несколько вариантов правильного ответа. При оценивании ответа учитывалось обоснование.

Самым быстрым процессом является передача электрического сигнала с одного участка нейрона на другой (характерное время распространения потенциала действия — мс). Передача информации с нейрона на нейрон, если она осуществляется через химический синапс, протекает в течение более длительного времени за счет так называемой синаптической задержки, связанной с выбросом нейромедиатора в синаптическую щель и его диффузией к рецепторам. В случае, если передача информации осуществляется через электрический синапс, то время процесса очень мало и составляет миллисекунды, что сходно со временем распространения потенциала действия по одному нейрону. Синтез АТФ, если рассматривать этот процесс исключительно, как ферментативный акт присоединения фосфата к АДФ и выделение АТФ из АТФ-синтетазы, по времени ограничен конформационными изменениями в субъединицах F_1 и F_0 и временем, необходимым для

изменения положения субъединиц друг относительно друга (единицы-десятки мс). Если процесс синтеза АТФ рассматривать, начиная с переноса электрона по электронтранспортной цепи для создания электрохимического градиента протонов, необходимого для синтеза АТФ, то характерное время процесса увеличится. Таким образом, учитывая все перечисленное выше (в зависимости от типа синаптической связи между нейронами и количества этапов, предшествующих синтезу АТФ) самыми быстрыми процессами будут (по мере увеличения характерного времени): 4, 6, 2 или 4, 2, 6.

Синтез белков — значительно более длительный процесс, зависящий от количества аминокислот в структуре белка, времени образования пептидной связи, времени смещения рибосомы по м-РНК и времени, необходимого для посттрансляционной модификации белка. Обновление белкового состава плазматической мембраны возможно только при предварительном синтезе нужных белков, липидов и встраивания везикул в мембрану. Самый длительный процесс — образование новых синапсов, поскольку этот процесс требует морфологического изменения отростков, изменения состава мембраны и подмембранного цитоскелета.

Суммируя, возможные правильные варианты следующие:

4, 6, 2, 1, 5, 3 или 4, 2, 6, 1, 5, 3.

За каждую пару правильно расположенных процессов ставилось 0,5 баллов, 1 балл добавлялся за обоснование предложенного порядка. Также баллы выставались и за другие варианты при обоснованном правильном пояснении.

Задача 8. Прионы

(20 баллов)

Известны заболевания (коровье бешенство, скрэпи), в которых болезнетворные агенты не несут генетической информации – это прионы. Общепринятая гипотеза развития таких заболеваний заключается в том, что белок PrP с патологической конформацией (PrP^{Sc}), взаимодействуя с белком PrP в нормальной конформации (PrP^C), катализирует переход последнего в патологическую конформацию, таким образом “заражая” белок в здоровой конформации. Развитие болезни сопровождается экспоненциальным (лавинообразным) ростом количества белка в патологической конформации.

Белок PrP^C в нормальной конформации имеет несколько альфа-спиралей и связан с клеточной мембраной, в то время как PrP^{Sc} (с той же аминокислотной последовательностью) состоит, в основном, из бета-слоев и образует длинные тяжи (амилоидные фибриллы) в клетке. В одной из гипотез, описывающих переход белка из нормальной конформации в амилоидную, постулируется, что PrP^{Sc} существует только в агрегированной, фибриллярной форме, а конформационный переход PrP^C в PrP^{Sc} происходит на концах фибриллы за счет кооперативного изменения конформации молекулы.

1. Какая конформация белка, патологическая или нормальная, более энергетически выгодна (обладает более низкой потенциальной энергией) и почему? **(2 балла)**

2. Если в ответе на первый вопрос Вы ответили, что более выгодна нормальная конформация, то почему белок «заражается» патологической конформацией от приона?

Если Вы ответили, что более выгодна патологическая конформация, то почему в здоровой клетке белки PrP^c не переходят самопроизвольно в более выгодную патологическую конформацию? **(3 балла)**

3. Приведите пример одного или нескольких белков, для которых характерны кооперативные эффекты при изменении конформации. **(2 балла)**

4. Катализ перехода белка из нормальной в амилоидную конформацию только на концах фибрилл должен описываться линейным ростом количества амилоидного белка (только за счет удлинения фибрилл). Что должно происходить с фибриллами для объяснения лавинообразного (экспоненциального) роста количества амилоида? **(4 балла)**

5. Какой механизм лекарства или наноконструкции для лечения болезней, вызываемых прионами, будет наиболее эффективен и почему? **(9 баллов)**

«наноножницы», быстро разрезающие фибриллы амилоидного белка

«нанозатычки», блокирующие концы фибрилл амилоидного белка

«нанотягачи», вытаскивающие амилоидные фибриллы из клетки в экстраклеточное пространство.

Ответ:

1. Обе конформации, нормальная в виде мономеров и патологическая, в виде агрегатов, соответствуют локальным минимумам потенциальной энергии. В виде мономера, более выгодна нативная (нормальная конформация), а прионная конформация в виде мономера обладает более высокой потенциальной энергией (и, по условию задачи, в свободном виде не встречается). При наличии затравки в виде амилоидной фибриллы, для молекулы белка энергетически выгодной становится конденсация из глобулярной нормальной конформации в плотно упакованную амилоидную. В некоторых правильных ответах встречалось обсуждение энтропийных и энтальпийных вкладов в процесс, что также высоко оценивалось, хотя и не считалось обязательным.

2. Итак, энергетически выгоден и обладает низким потенциальным барьером процесс присоединения нормальных молекул белка к уже существующим затравкам (фибриллам) белка в амилоидной форме. Здесь также можно учитывать, что мономеры белка в центре фибрилл с точки зрения кинетики реакции выводятся из реакционного объема и не участвуют в равновесии свободный белок — агрегированный белок.

В нормально функционирующей клетке белки-шапероны «помогают» вновь синтезируемому белку принять нативную конформацию, которая соответствует локальному, но необязательно глобальному минимуму потенциальной энергии. Спонтанные переходы в патологическую форму, конечно, возможны (иначе не возникало бы болезней, ассоциированных с накоплением амилоидных белков). Однако это достаточно редкий процесс, зависящий от сочетания многих, пока не до конца изученных, внешних факторов. Мутации в белке PrP также могут увеличивать вероятность спонтанного образования амилоидных агрегатов.

3. Классическим примером может служить присоединение кислорода к гемоглобину: связывание молекулы O_2 каждой из 4-х субъединиц белка понижает активационный барьер для остальных субъединиц. Защищывались и другие *аргументированные* примеры.

4. Действительно, при постоянном количестве фибрилл, масса амилоида будет нарастать пропорционально константе скорости реакции и количеству фибрилл, но не будет зависеть от общей массы амилоида. С другой стороны, разламывание фибрилл, например, при помощи белков-шаперонов будет приводить к увеличению количества «точек роста» на концах фибрилл и, в итоге, к взрывному росту общего количества амилоида. Образование разветвленных фибрилл также могло бы объяснить экспоненциальное ускорение образования амилоида, однако разветвленные фибриллы нехарактерны для Prp^{Sc}.

5. «Наноножницы», фрагментируя фибриллы, приведут к увеличению числа «точек роста» и, таким образом, к ускоренному накоплению амилоидных белков. Очевидно, такая конструкция не подходит.

«Нанозатычки» заблокируют «точки роста» фибрилл, таким образом остановив процесс превращения нормальной конформации белка в патологическую. Можно ожидать, что нормальные клеточные процессы очистки клетки от белковых агрегатов постепенно лизируют заблокированные фибриллы. Основная цель здесь – предотвратить взрывной рост количества белка в амилоидной конформации, поскольку с небольшими количествами амилоида клетка может постепенно справиться самостоятельно.

«Нанотягачи», вытаскивающие фибриллы в экстраклеточное пространство, во-первых, приведут к накоплению амилоидного белка в экстраклеточном пространстве, что может иметь патологические последствия, а во-вторых, повысит вероятность заражения соседних клеток прионами.

Таким образом, наиболее эффективным средством представляются «нанозатычки». Можно также предпологать, что другие агенты, например таргетирующие неправильно свернутые белки для лизосом, могут помогать «нанозатычкам» в лечении прионных болезней.