Избранные главы медицинской биохимии

Лекция 1. Классификация болезней. Синдромы. Болезни, вызванные единичными мутациями. Изменения в классификации болезней (кислото-зависимые заболевания).

Ъ

Определение заболевания. Международная классификация заболеваний

Определение ВОЗ: Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity (WHO, 1946). Таким образом, заболевание представляет собой любое нарушение или повреждение, которое мешает осуществлению функций организма.

Выделяют, по меньшей мере, **четыре основных типа заболеваний:**

1. **Инфекционные,**
2. **Дефицитные,**
3. **Наследственные,**
4. **Физиологические заболевания**

ВОЗ классифицирует заболевания более подробно. Эта классификация включает: **инфекционные, дефицитные, генетические (наследственные), психиатрические дегенеративные**, **врожденные, неврологические, сердечно-сосудистые, метаболические, химические и профессиональные**.

Есть другие определения, например: Заболевание – это физиологическое состояние, в котором нормальное функционирование организма нарушено, в результате чего возникает **боль, дисфункция, угнетенное состояние или смерть**. Все эти проблемы возникают в результате воздействия внешних и внутренних факторов и сопряжены со сниженной способностью адаптации организма к меняющимся условиям внешней и внутренней среды. Другими словами: ***болезнь – это нарушение способности организма к адаптации***.

В список всех известных болезней в соответствии с Международной классификацией заболеваний включены все известные, зарегистрированные и поименованные болезни (всего около **20 000**). В соответствии с этой классификацией каждое заболевание имеет свой собственный цифровой код.

.

Классификация заболеваний

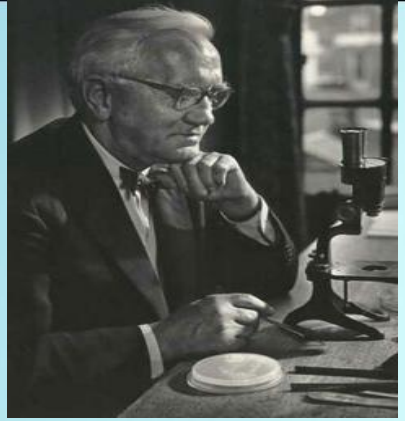
Болезни, вызванные возбудителями
(бактерии, вирусы, простейшие, грибы, черви)

Болезни, вызванные мутациями
(единичные мутации)

Болезни, вызванные дефицитом незаменимых соединений
(витамины, минералы)

Болезни с нарушением обмена веществ, вызванные мутациями и воздействием окружающей среды
(множественные мутации + факторы окружающей среды

Онкологические заболевания
(мутации + воздействие окружающей среды)



Александр Флеминг

Александр Флеминг (*Sir Alexander Fleming*) –английский бактериолог, открывший лизоцим (антибактериальный фермент, вырабатываемый у человека) и впервые выделивший антибиотик пенициллин из плесневых грибов *Penicillium notatum* .

В 1928 году он обнаружил, что на агаре в одной из чашек Петри с бактериями *Staphylococcus aureus* выросла колония плесневых грибов. Колонии бактерий вокруг грибов стали прозрачными, поскольку клетки бактерий погибали. Флемингу удалось выделить активное вещество, действующее на бактериальные клетки, это был пенициллин.

Нобелевская премия по физиологии и медицине 1945 года

Работу Флеминга продолжили Говард Флори и Эрнст Борис Чейн, разработавшие методы очистки пенициллина. Массовое производство пенициллина было налажено во время Второй мировой войны.

В 1945 Флеминг, Флори и Чейн были удостоены Нобелевской премии в области физиологии и медицины.

Пенициллины обладают бактерицидным эффектом, поскольку препятствуют синтезу пептидогликана, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий. Подавление синтеза пептидогликана приводит к гибели бактерии

В первую очередь благодаря открытию антибиотиков продолжительность жизни в промышленно развитых странах увеличилась почти в 2 раза с 40-44 лет (1940 г.) до 70-72 (1975 г.).

В настоящее время в промышленно-развитых странах на первое место вышли сердечно-сосудистые и онкологические заболевания.

Анемия как синдром

Один и тот же **симптом** (признак) может возникнуть при многих заболеваниях. Группу родственных **симптомов**, которые обычно появляются одновременно, называют **синдромом**. Один и тот же синдром может быть проявлением различных заболеваний, которые возникают вследствие различных причин.

Анемия (малокровие) - группа синдромов, общим для которых является снижение концентрации гемоглобина в крови, чаще при одновременном уменьшении числа эритроцитов (или общего объёма эритроцитов). Без детализации этот термин не определяет конкретного заболевания, то есть, анемию следует считать одним из симптомов различных патологических состояний, и соответственно, лечить по-разному.

Классификация основана на механизмах развития анемий как патологического процесса

Железодефицитные анемии — связаны с дефицитом железа.

Дисгемопоэтические анемии — анемии, связанные с нарушением кровеобразования в красном костном мозге.

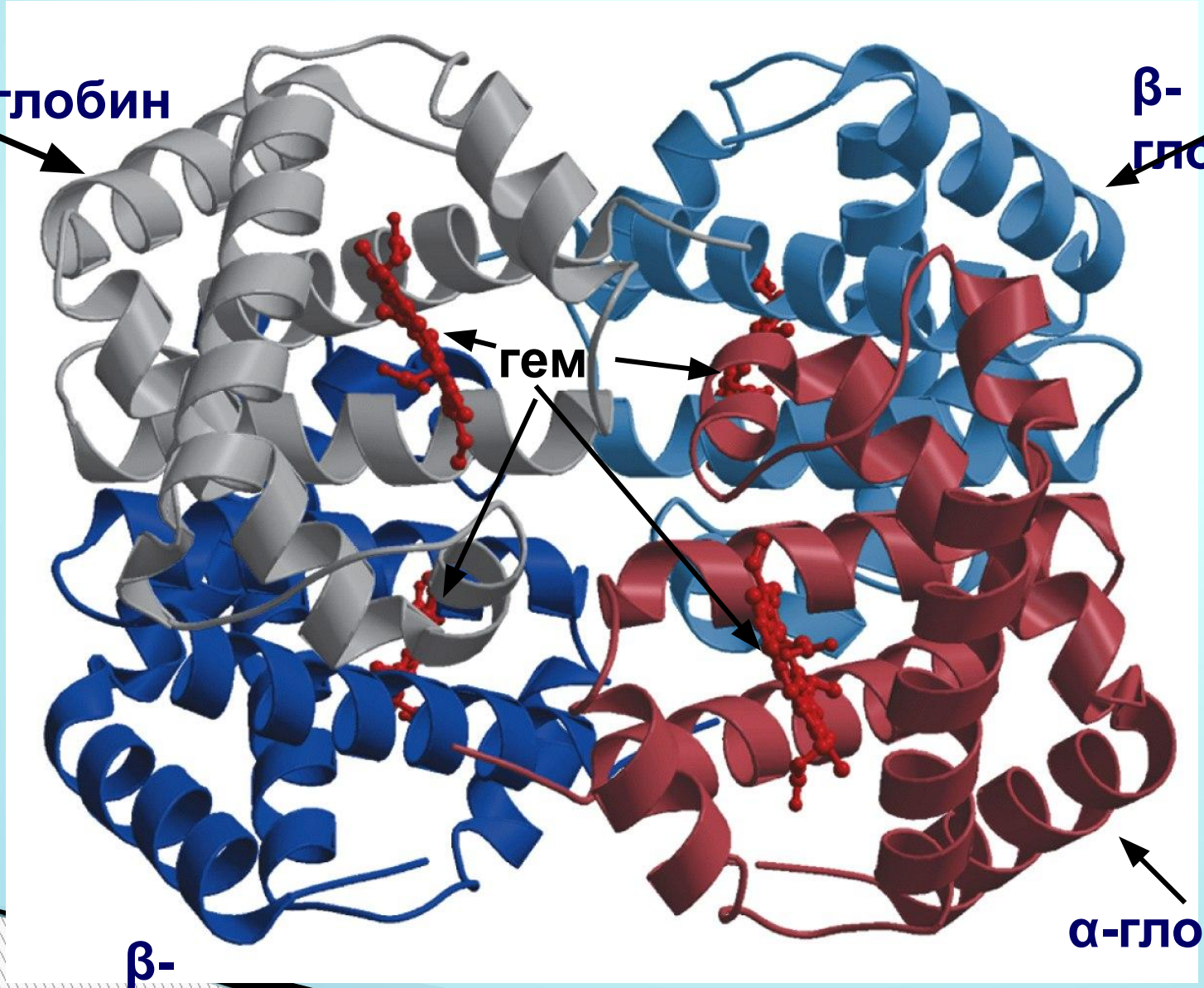
Постгеморрагические анемии — связанные с кровопотерей.

Гемолитические анемии — связанные с повышенным разрушением эритроцитов.

B12 и фолиеводефицитные анемии – связанные с дефицитом фолиевой кислоты и цианкобаламида, которые являются коферментами, необходимыми для синтеза гема

Анемии, связанные с мутациями белков, вовлеченных в транспорт железа, кислорода и поддержания формы эритроцитов

Молекула гемоглобина (4 α-спирали)

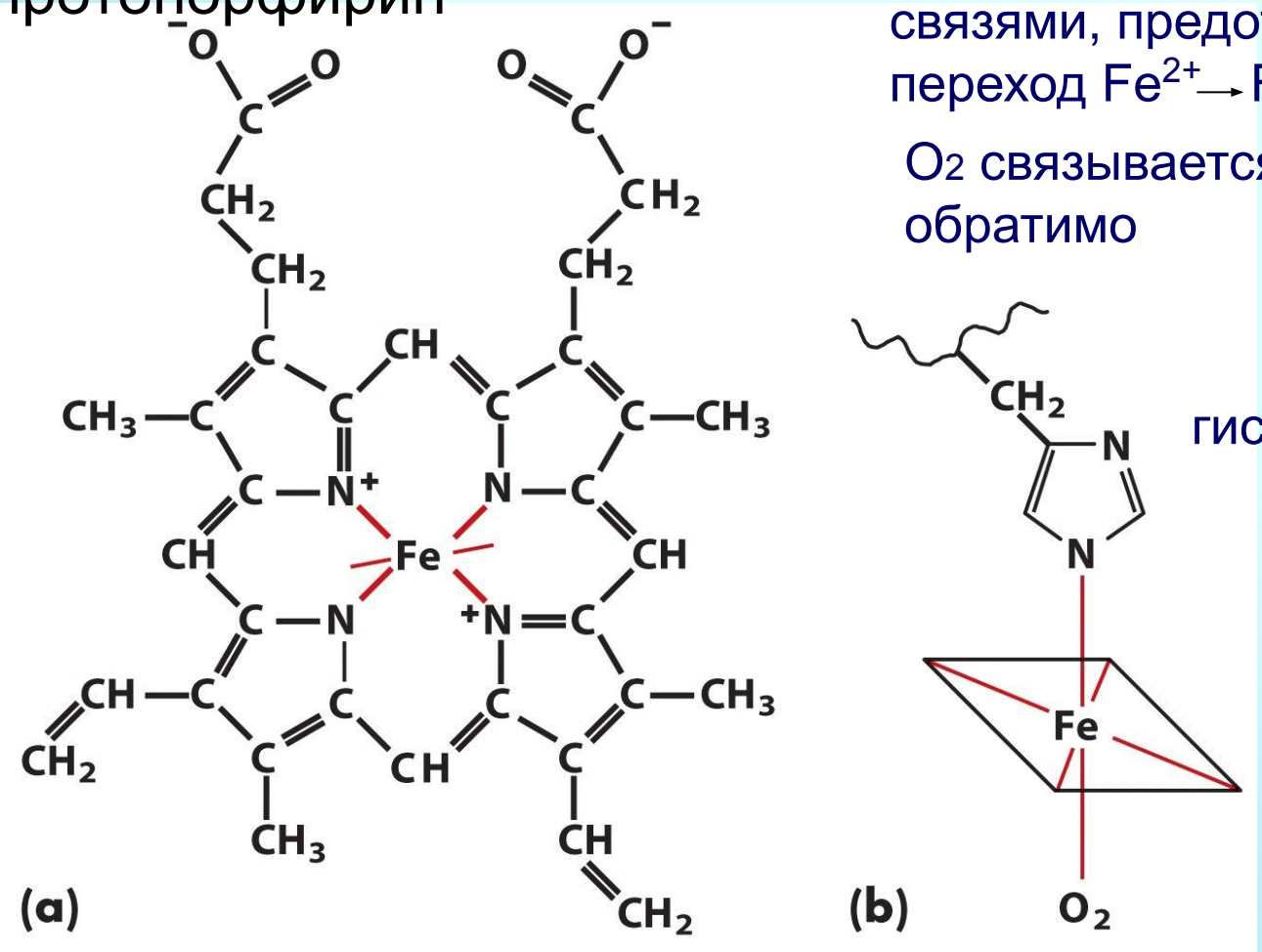


Молекула гема

В основе молекулы гема протопорфирин

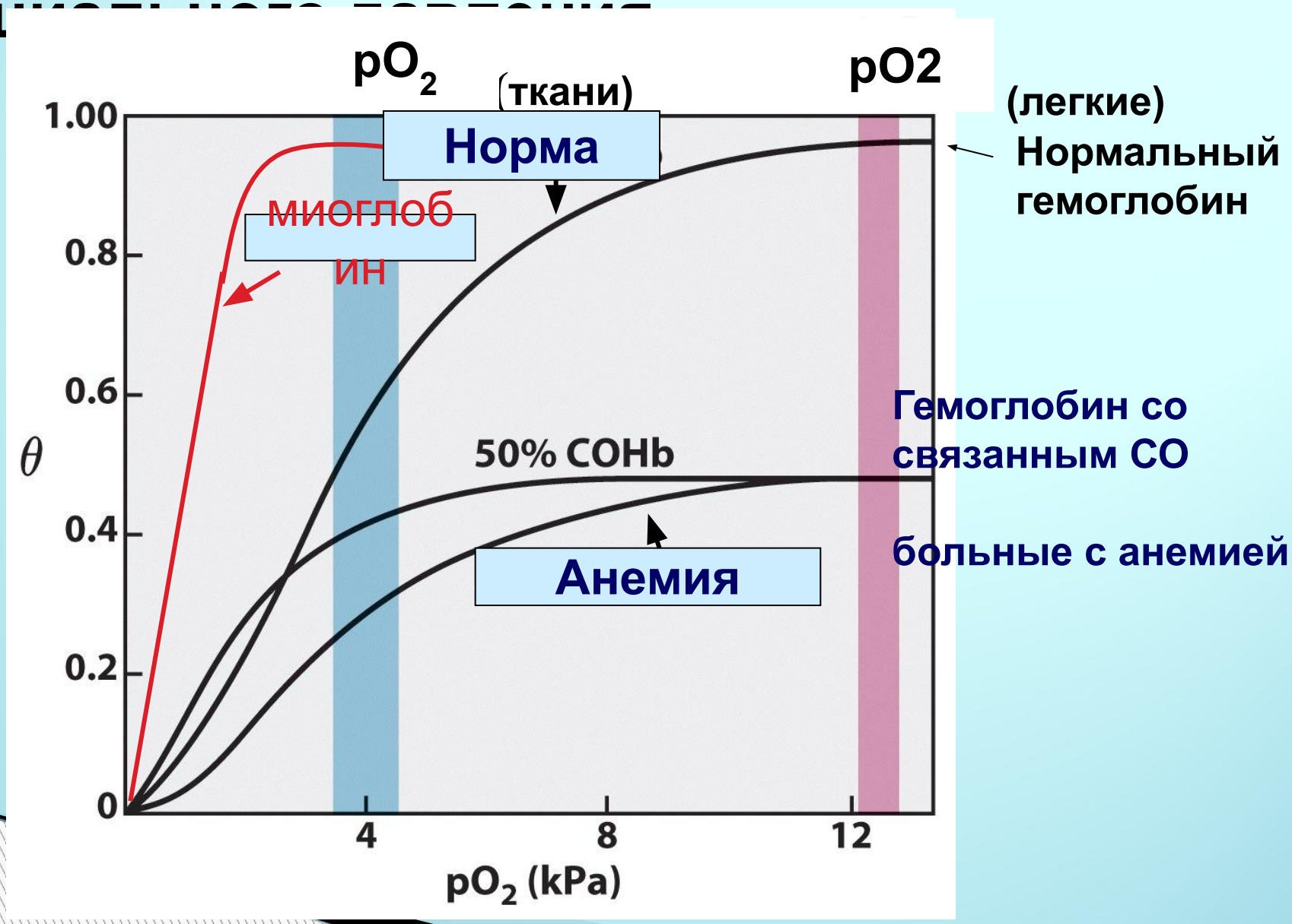
Атомы азота, связанные с Fe^{2+} координационными связями, предотвращают переход $Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$

O_2 связывается с гемом обратимо

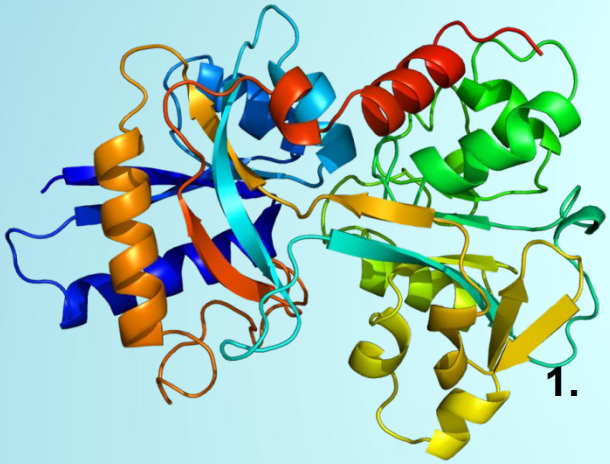


гистидин глобина

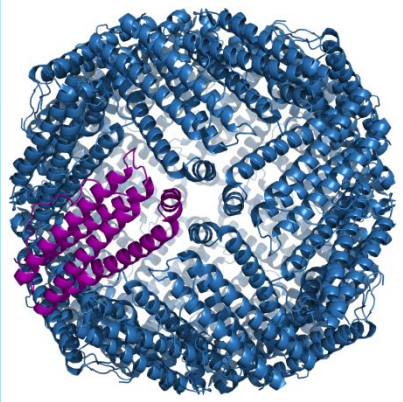
Кривая, описывающая связывание кислорода в зависимости от его парциального давления



Анемия и транспорт железа



Структуры молекул трансферрина и ферритина



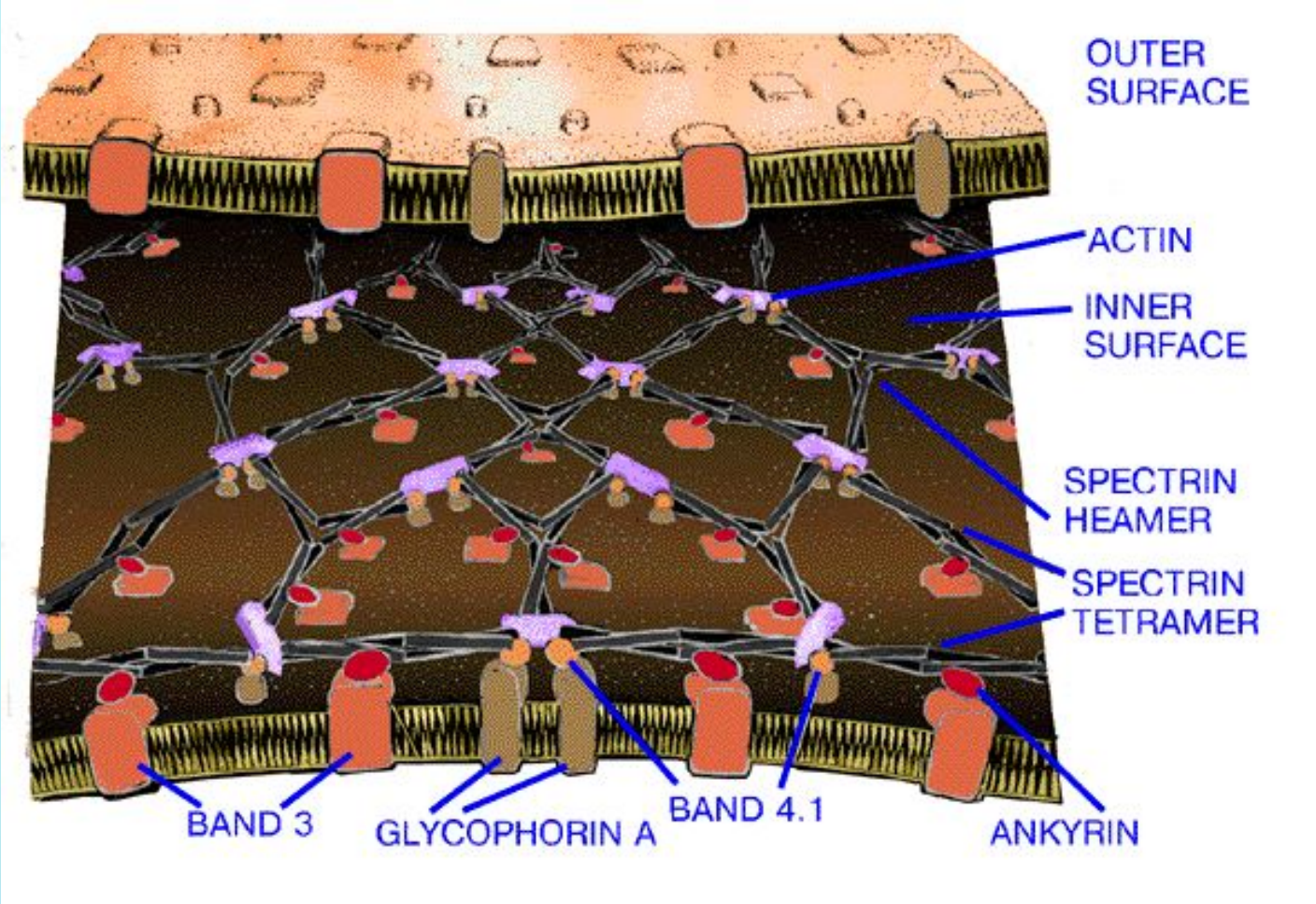
Ионы железа вовлечены в различные метаболические процессы: связывание и перенос кислорода, транспорт электронов, окислительно-восстановительные реакции, синтез ДНК. В свободной форме ионы железа токсичны, так как катализируют реакции, приводящие к образованию свободных радикалов. Поэтому в организме есть специфические белки, связывающие эти ионы:

1. **трансферрин** плазмы крови, осуществляющий доставку ионов железа клеткам;
2. **рецептор трансферрина** - интегральный мембранный белок, обеспечивающий поглощение комплекса трансферрин-железо,
3. **ферритин** - внутриклеточный железодепонирующий белок, комплекс из 24 белков содержит до 4000 атомов железа.

Трансферрин – это гликозилированый белок (80 кДа), переносящий железо в крови, который обратимо, но с высоким сродством связывает ионы железа.

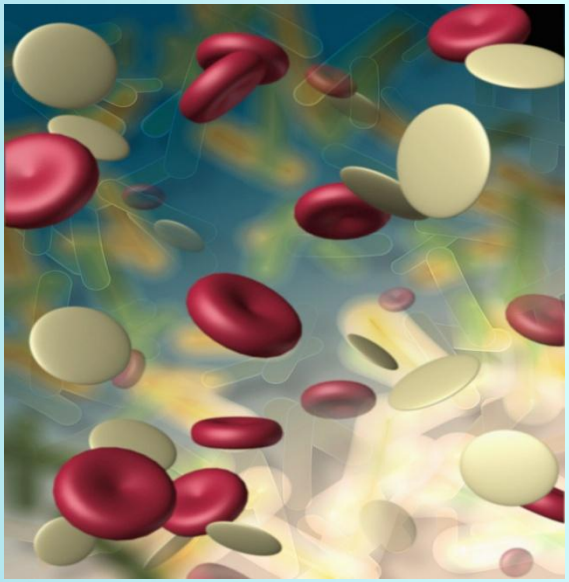
Отсутствие трансферрина (атрансферринемия), вызванное мутацией его гена, проявляется анемией, скоплением железа в гепатоцитах и сердечной мышце. При гемохроматозе выявлена недостаточность трансферрина и нарушение способности белка к связыванию ионов железа. Дефектом при этом наследственном заболевании человека является изменение структуры гена трансферрина.

Цитоскелет эритроцита



Цитоскелет эритроцита принимает участие в поддержании его формы

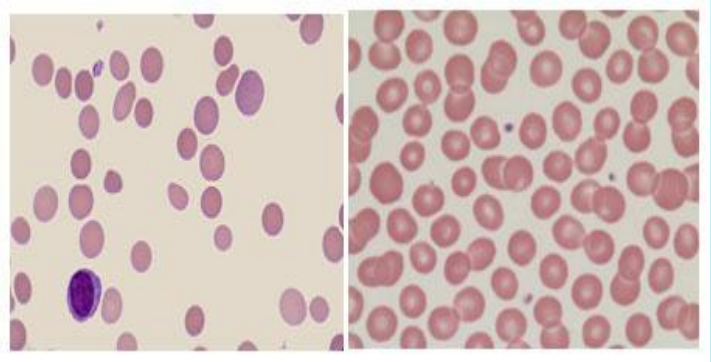
Анемия Минковского-Шоффара

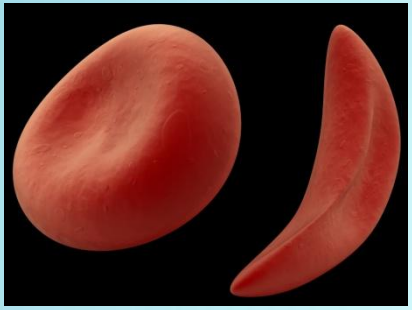


Для нормального функционирования эритроцита необходимо поддержание его нормальной формы, иначе эритроцит просто не пройдёт через просвет капилляра. В поддержании двояковогнутой формы эритроцита участвует белок **спектрин**.

При **анемии Минковского-Шоффара** имеется дефект этого белка. Кроме того, происходит нарушение работы Na,K-АТФазы, из-за чего увеличивается поступление натрия и воды в клетку.

В результате эритроцит приобретает форму сферы и имеет маленький размер. Из-за этого падает способность эритроцита восстанавливать свою структуру после прохождения сосудов, поэтому когда эритроциты проходят межсинусные пространства селезёнки, те из них, что имеют патологическую форму, разрушаются. При наследственном микросфероцитозе эритроцит вместо 120 дней живет всего лишь 10 дней.





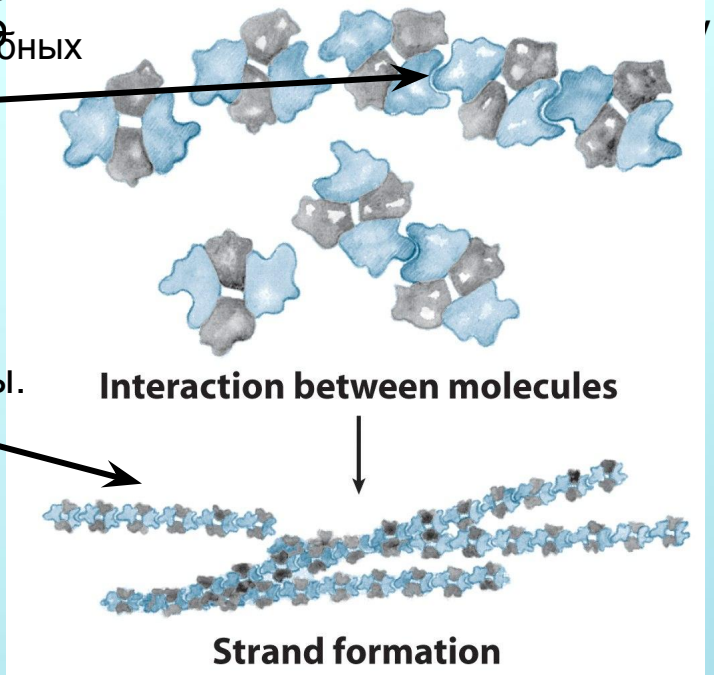
Серповидноклеточная анемия

Серповидноклеточная анемия —наследственное заболевание, связанное с нарушением структуры гемоглобина (гемоглобин S). Эритроциты с гемоглобином S вместо нормального гемоглобина А при гипоксии (после отдачи кислорода) имеют характерную серпообразную форму, за что эта болезнь и получила свое название.

Заболевание вызвано мутацией гена, вследствие чего синтезируется аномальный гемоглобин S, в его молекуле вместо глутаминовой кислоты в 6-м положении β-цепи находится валин. При гипоксии гемоглобин S полимеризуется и образует длинные тяжи, в результате чего э
серпа.

Val-6 – точка гидрофобных контактов

После деоксигенации молекулы гемоглобина S взаимодействуют друг с другом, формируя фибриллы.



Серповидноклеточная анемия

Серповидноклеточная анемия наследуется по аутосомно-рецессивному типу (с неполным доминированием). У носителей, гетерозиготных по гену серповидноклеточной анемии, в эритроцитах присутствуют примерно в равных количествах гемоглобин S и гемоглобин А.

В нормальных условиях у носителей симптомы практически отсутствуют. Они могут появиться при гипоксии (например, при подъёме в горы) или тяжёлой дегидратации организма. У гомозигот по гену серповидноклеточной анемии в крови имеются только эритроциты, несущие гемоглобин S, и болезнь протекает тяжело, часто она заканчивается смертью в детском возрасте.

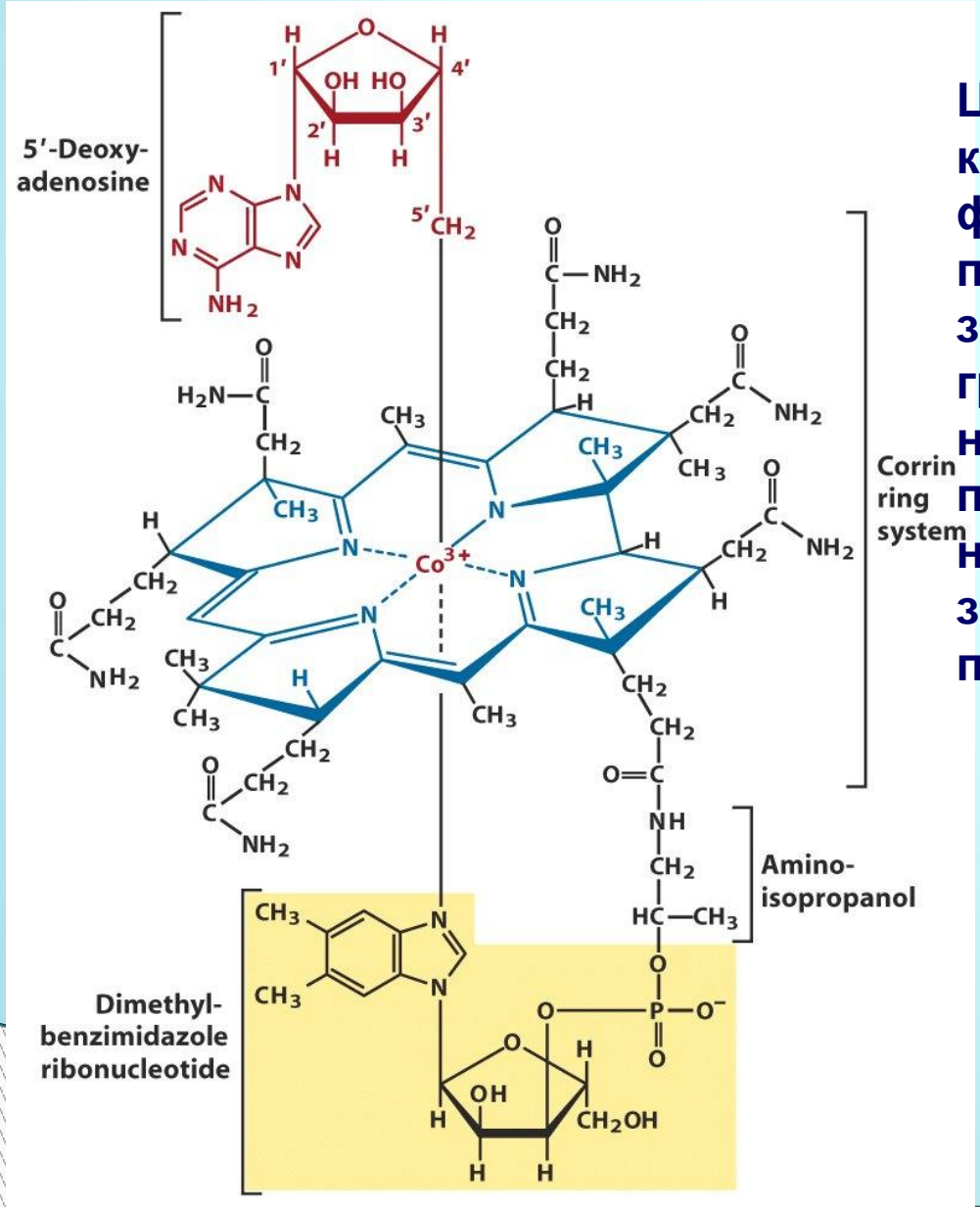
Серповидноклеточная анемия распространена в регионах мира, эндемичных по малярии, причём больные обладают повышенной (хотя и не абсолютной) врождённой устойчивостью к заражению малярийным плазмодием. Повышенной устойчивостью к малярии обладают и гетерозиготы-носители, которые анемией не болеют (преимущество гетерозигот), что объясняет высокую частоту этого аллеля в африканских популяциях.

Для нормальной жизнедеятельности малярийный паразит использует клеточный цитоскелет. Мутантный гемоглобин, вызывающий серповидноклеточную анемию, препятствует использованию актинового цитоскелета малярийным паразитом.

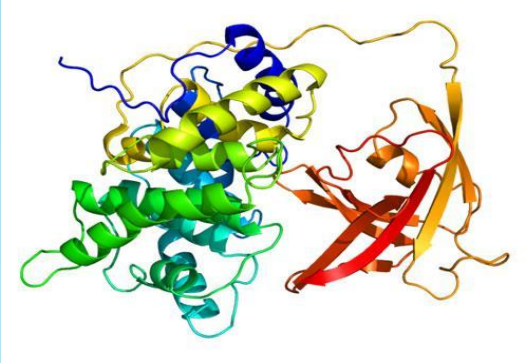
S-гемоглобин и устойчивость к малярии

- Для нормальной жизнедеятельности малярийный паразит из актиновых филаментов, протянутых под мембраной, конструирует транспортную систему, с помощью которой отправляет наружу собственный белок адгезин. Находящийся на наружной стороне мембраны эритроцитов адгезин делает клетки крови липкими. Вследствие этого эритроциты слипаются и оседают на стенках сосудов: это происходит, когда плазмодию на определенном этапе жизненного цикла нужно выйти из кровотока. Процесс сопровождается множественными микрососудистыми воспалениями, характерными для малярии.
- «Мост» для выхода адгезина строится из актиновых филаментов. При постройке актинового «моста» паразит делает из коротких актиновых филаментов длинные, но эта дополнительная полимеризация актина невозможна в клетках с мутантным гемоглобином, поэтому «мост» не дотягивается до мембранных везикул с адгезином, предназначенным для их транспорта наружу.

Цианкобаламид (витамин B_{12})



Цианкобаламид является коферментом нескольких ферментов, осуществляющих перенос алкильных или замещенных алкильных группировок. Этот кофермент необходим для синтеза протопорфирина. При его нехватке B12 возникает заболевание, известное как пернициозная анемия.



Транспорт витамина B12 и внутренний фактор Кастла

Внутренний фактор Кастла — белок, секретируемый обкладочными клетками фундальных желёз слизистой оболочки желудка. Это гликопротеин, состоящий из 340 аминокислотных остатков с молекулярной массой 50 000–60 000.
Его функция — обеспечение всасывания витамина B12 (цианокобаламина), поступающего с пищей, что происходит в тонкой кишке. Комплекс витамина B12 и внутреннего фактора Кастла связывается с рецепторами клеток слизистой оболочки и поступает в кровь. Только 1% витамина B12 всасывается в желудке без участия внутреннего фактора Кастла.
Вследствие уменьшения или прекращения синтеза внутреннего фактора Кастла или при нарушении всасывания комплекса «витамин B12 + внутренний фактор» в организме возникает недостаток витамина B12 и развивается анемия Аддисона - Бирмера (прогрессирующая пернициозная анемия).
Стимуляция секреции внутреннего фактора Кастла происходит под влиянием гистамина, гастрина и ацетилхолина или холиномиметиков, то есть факторов, которые активируют секрецию желудочного сока.

Антитела к внутреннему фактору Кастла и антитела к обкладочным клеткам слизистой оболочки приводят к развитию аутоимунной патологии. Известно два типа антител к внутреннему фактору:

антитела типа I (блокирующие антитела), они блокируют участок связывания кобаламина в молекуле внутреннего фактора Кастла, препятствуя его связыванию.

антитела типа II (связывающие антитела) блокируют участки молекулы внутреннего фактора Кастла, которые участвуют в прикреплении комплекса к рецепторам; они способны взаимодействовать как со свободным внутренним фактором Кастла, так и с комплексом «витамин B12 + внутренний фактор»

Талассемия

- Талассемия – (одна из форм гемоглобинопатий) - заболевание, наследуемое по рецессивному типу (дефектными должны быть два аллеля), в основе которого - снижение синтеза полипептидных цепей, входящих в структуру нормального гемоглобина.
- Основной вариант (97%) гемоглобина взрослого человека – гемоглобин А. Это тетрамер, состоящий из двух **α-глобинов** и **двух β-глобинов**. 3% гемоглобина взрослых представлено *гемоглобином А2*, состоящем из двух альфа- и двух **дельта-цепей**.
- Существуют два гена HBA1 и HBA2, кодирующих альфа-цепь, и один HBB-ген, кодирующий бета-цепь. Мутации в генах гемоглобина может привести к нарушению синтеза цепей определённого вида.
- Талассемию вызывают точечные мутации или делеции в генах гемоглобина, ведущие к нарушению синтеза *РНК*, что приводит к **уменьшению или полному прекращению синтеза одного из видов полипептидных цепей**. Синтез цепей другого вида продолжается. Это приводит к образованию **нестабильных полипептидных агрегатов из избыточных цепей**, нарушающих нормальное функционирование эритроцитов, и к их разрушению. Повышенный гемолиз эритроцитов вызывает анемию.
- В зависимости от того, синтез какого из мономеров нарушен, разделяют альфа- бета- и дельта-талассемию.
- Альфа-талассемия распространена в Западной Африке и Южной Азии. Бета-талассемия часто встречается в странах Средиземноморья, Западной Азии и Северной Африки. Это регионы, где распространена малярия. Гетерозиготные носители мутаций в генах альфа- и бета цепей гемоглобина более устойчивы к малярийному плазмодию. Имеются очаги талассемии в Азербайджане, в равнинных районах гетерозиготная бета-талассемия встречается у 7—10 % населения.

Ферментопатии

Ферментопатии – изменение структуры ферментов вследствие мутаций, что приводит к нарушению обмена веществ и патологиям.

Фенилкетонурия (*фенилпировиноградная олигофрения*) - *наследственное заболевание* из группы ферментопатий, связанное с нарушением *метаболизма* фенилаланина. Сопровождается накоплением фенилаланина и его токсических продуктов, что приводит к тяжёлому поражению центральной нервной системы, проявляющемуся, в частности, в виде нарушения умственного развития.

Основные признаки проявляются с первых недель или месяцев жизни ребенка в случае, если не начато лечение. Это:

очень светлая кожа и светло-голубые глаза (альбинизм);

“ мышиный”, “ затхлый” запах кожи ребенка;

аллергические высыпания на коже: папулы (небольшие бугорки), везикулы (маленькие пузырьки с прозрачным содержимым), покраснение кожи;

вялость, отсутствие интереса к окружающему миру;

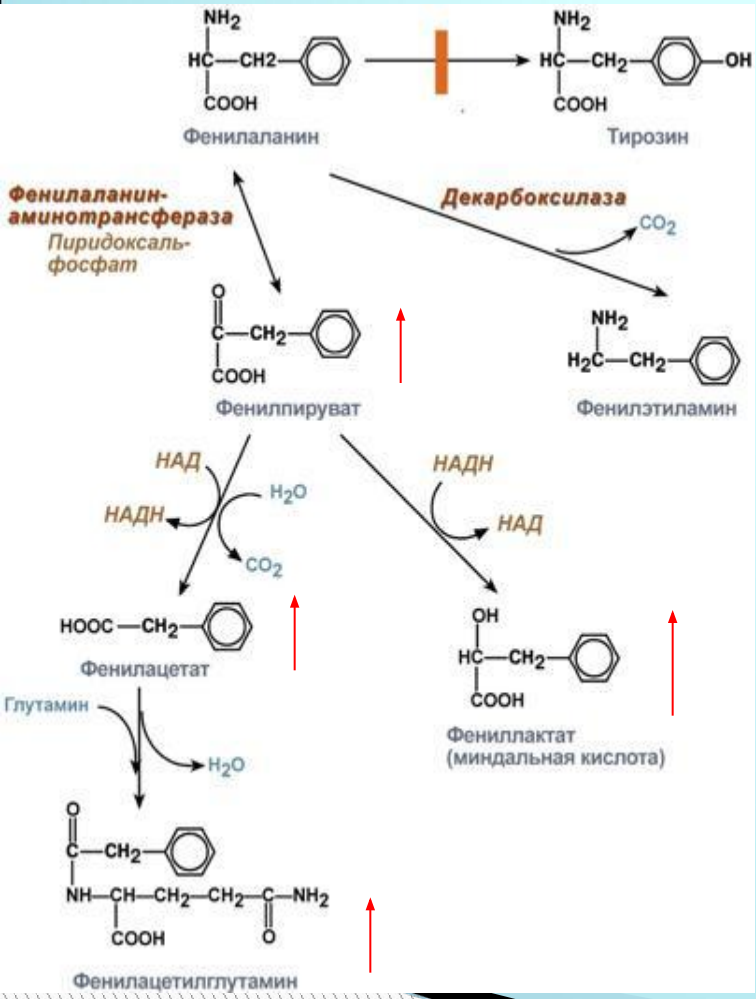
судороги;

замедленное физическое и умственное развитие;

нарушение умственного развития (вплоть до идиотии) — развивается в более позднем возрасте.

Встречаемость -1:10 000, однако в некоторых популяциях значительно выше (Ирландия 1:4 500; Турция 1:2 600;в отдельных цыганских популяциях Словакии 1:40).

Фенилкетонурия (*гиперфенилаланинемия)*



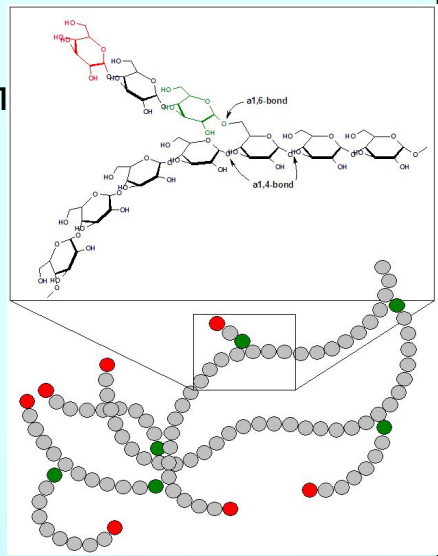
Впервые описана норвежским врачом *Иваром Фёллингом* в 1934 году, как заболевание, ассоциированное с задержкой умственного развития. Успешное лечение впервые было разработано и проведено в Англии (Бирмингемский детский госпиталь) группой медиков под руководством Хорста Биккеля в начале 50-х годов XX века, однако настоящий успех пришёл только после широкого применения ранней диагностики фенилкетонурии по увеличению в 20-30 раз содержания фенилаланина в крови у новорождённых (метод Гатри, разработанный и внедренный в 1958—1961 г).

За это заболевание отвечает ген, ответственный за синтез **фенил-4-аланингидроксилазы**, превращающей фенилаланин в тирозин. В некоторых случаях заболевание вызывают дефекты в генах, ответственные за синтез кофермента тетрагидроптерина (злокачественная фенилкетонурия). Тетрагидроптерин необходим для нормального функционирования гидроксилаз ароматических аминокислот.

Гликогеновые болезни

Гликогеновые болезни - группа наследственных заболеваний, в основе которых лежит снижение или полное отсутствие активности ферментов, катализирующих **синтез или распад гликогена**.

При печеночных формах гликогенозов нарушено использование гликогена, что необходимо для поддержания уровня глюкозы в крови. Общий симптом – гипогликемия в постабсорбтивный период (т.е., посл прекращения всасывания пищи).



Болезнь Гирке – наследственный дефект **глюкозо-6-фосфатазы**, фермента, отщепляющего фосфат от глюкозо-6-фосфата, после чего она может выйти в кровоток (как при глюконеогенезе, так и при освобождении глюкозы из гликогена). Проявляется в виде сниженного уровня глюкозы в крови при повышении содержания триацилглицеридов, а также мочевой кислоты и лактата (последнее приводит к ацидозу). Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Лечение – исключение из диеты продуктов, содержащих глюкозу, а также сахарозу и лактозу.

Болезнь Кори – накопление аномального гликогена из-за дефекта фермента **амило-1,6-глюкозидазы**, который гидролизует гликозидные связи в местах ветвления (гликогенолиз возможен, но в незначительном объеме)

Болезнь Херса - следствие дефекта **гликогенфосфорилазы**, из-за чего в печени накапливается гликоген нормальной структуры.

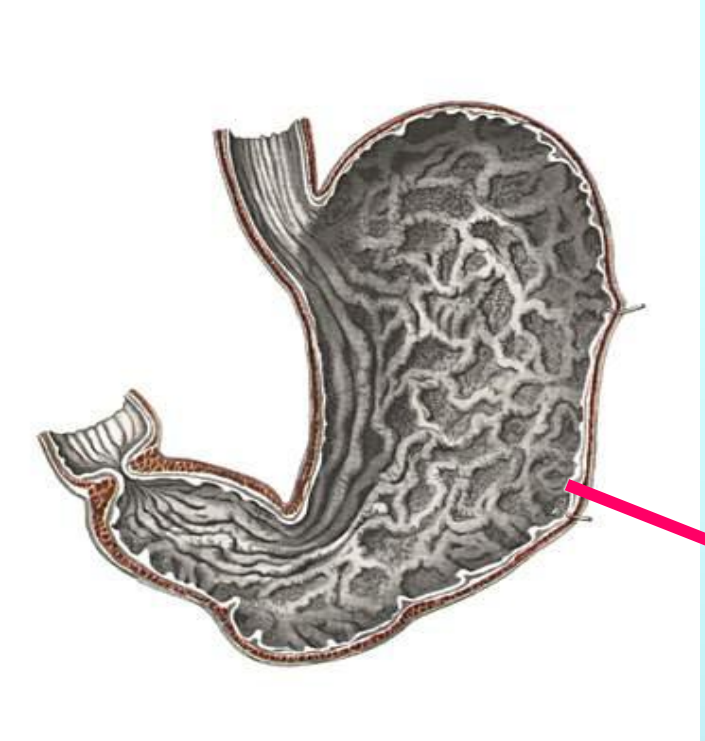
Кислотозависимые заболевания желудочно-кишечного тракта и их лечение

- Классификация заболеваний относительна, она пересматривается каждые 10 лет, так как происходит улучшение понимания механизма развития заболевания. Пример этого – язва желудка.
- Постулат Шварца, выдвинутый в начале 20-го века.
- Нет кислоты – нет язвы (К. Шварц)
- Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцуются почти в 100% случаев, когда уровень внутрижелудочного pH>3 поддерживается не менее 18 часов в сутки (правило Бурже)

Почему для лечения кислотозависимых заболеваний необходимо подавить секрецию кислоты?

- Кислота – фактор агрессии для клеток эпителия, как желудка, так и пищевода
- Слабокислая среда (pH 3-4) оптимальна для размножения и развития *Helicobacter pylori*, микроорганизма, который является важным фактором, индуцирующим развитие язвы и рака желудка

Секреция соляной кислоты в желудке

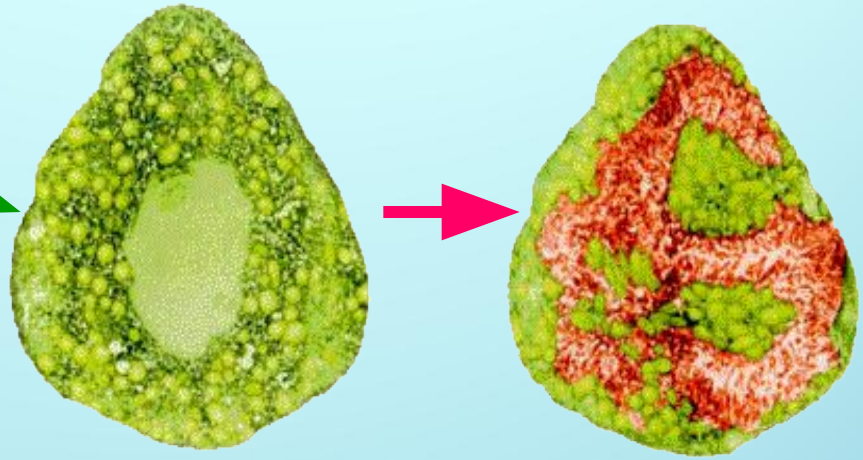


Секреция HCl необходима для:

1. создания стерильной среды
2. активации пепсина
3. денатурации белков
3. улучшения всасывания определенных соединений(B12, кальций, железо)

Секреция желудочного сока осуществляется желудочными железами

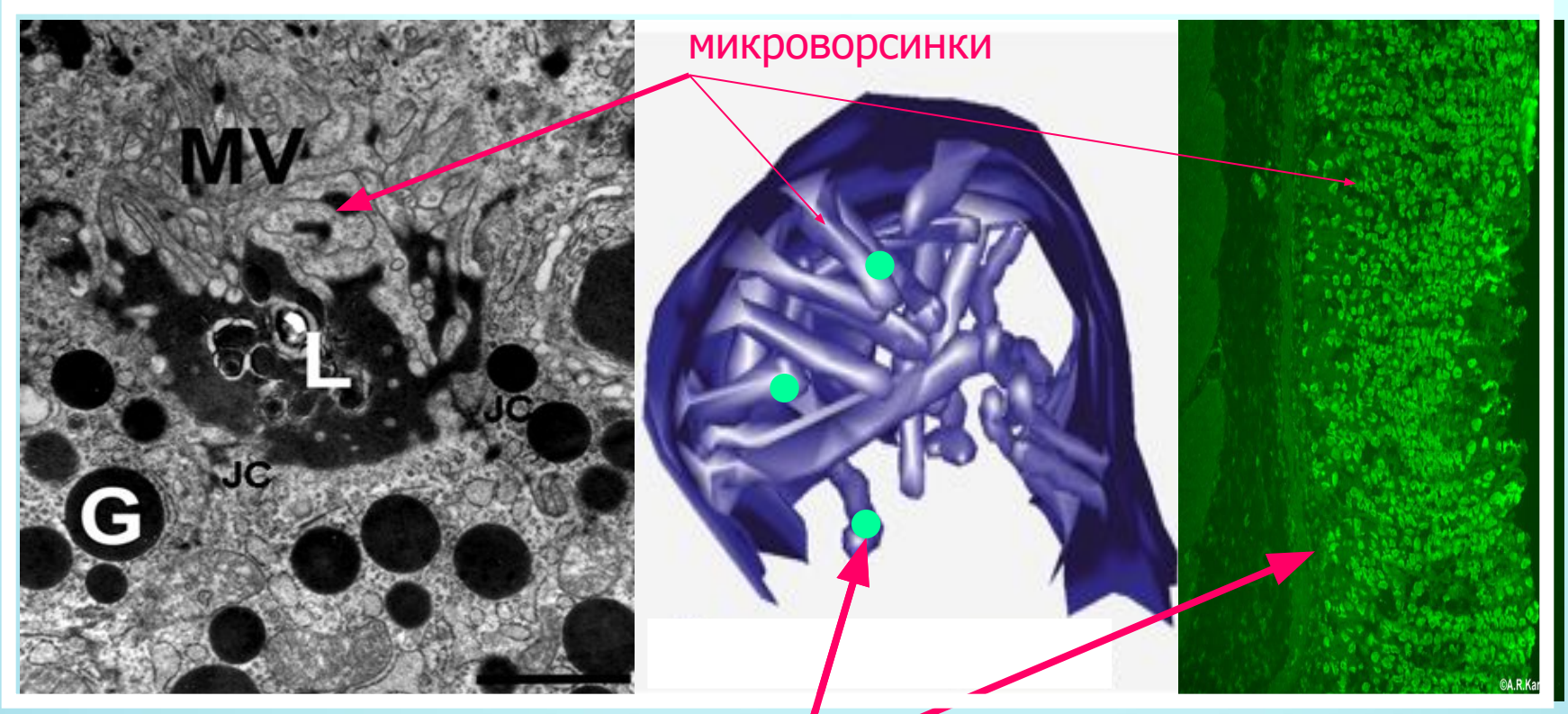
Секреция соляной кислоты осуществляется париетальными клетками эпителия желудка



Изменение структуры париетальных клеток при активации секреции

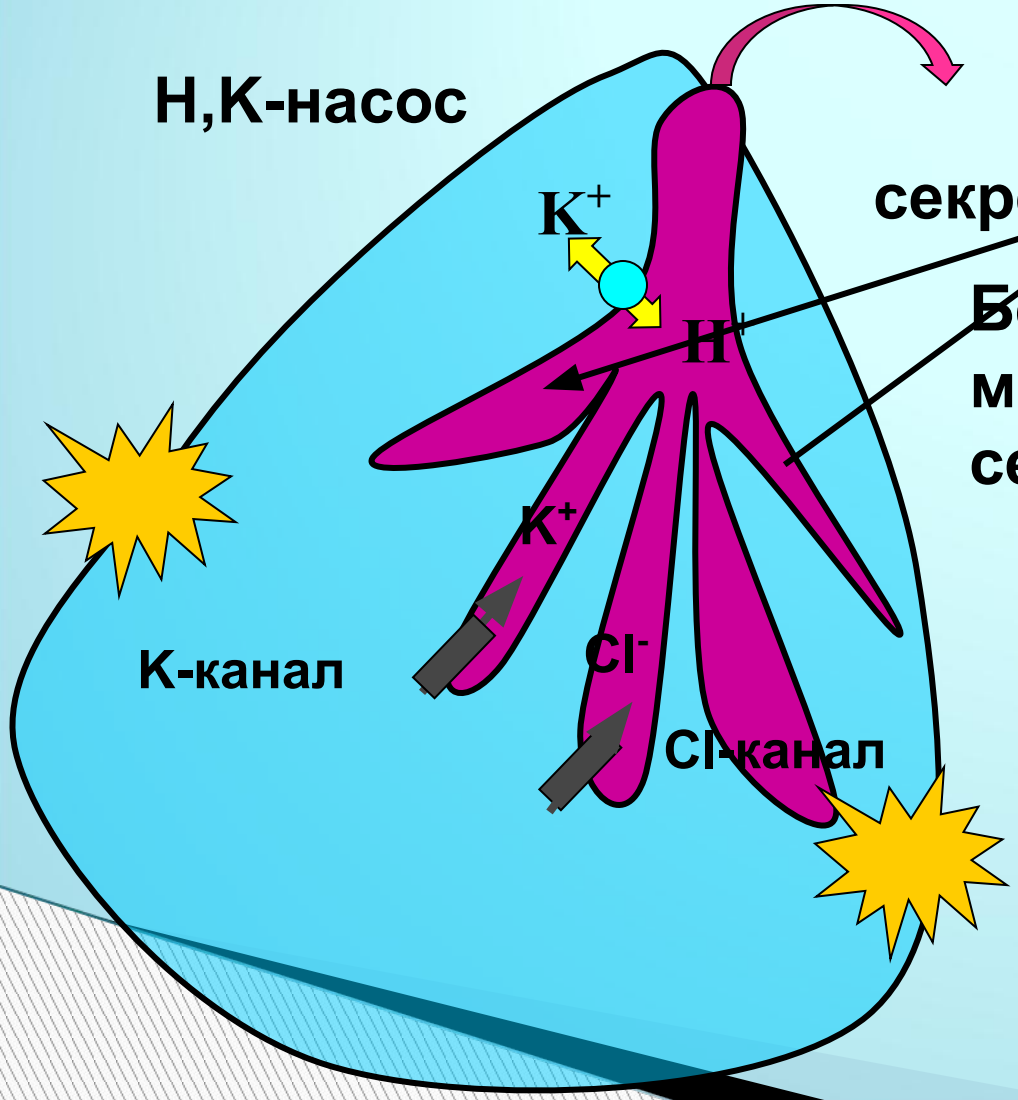
При активации секреции поверхность апикальной мембраны увеличивается в 100 и более раз за счет образования **секреторных канальцев**

Секреторные канальцы париетальных клеток



Микроворсинки канальца с молекулами протонного насоса, окрашенные зелеными флуоресцентными антителами

Белки апикальной мембраны, участвующие в секреции HCl



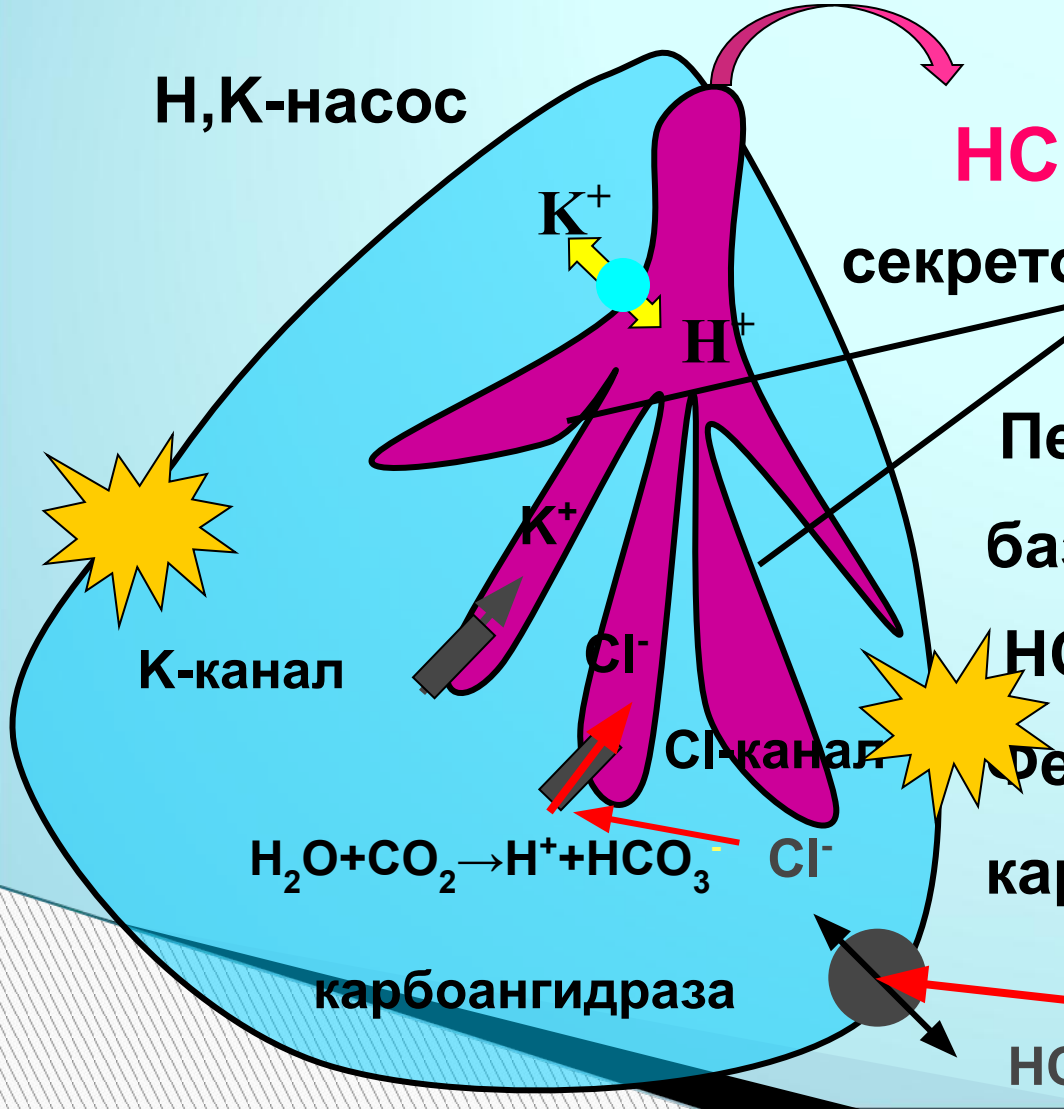
HCl (соляная кислота)

секреторные канальцы

Белки апикальной мембраны, участвующие в секреции HCl

1. H,K-насос (протонный)
2. K-канал
3. Cl-канал

Белки базолатеральной мембраны, и цитоплазмы, участвующие в секреции HCl



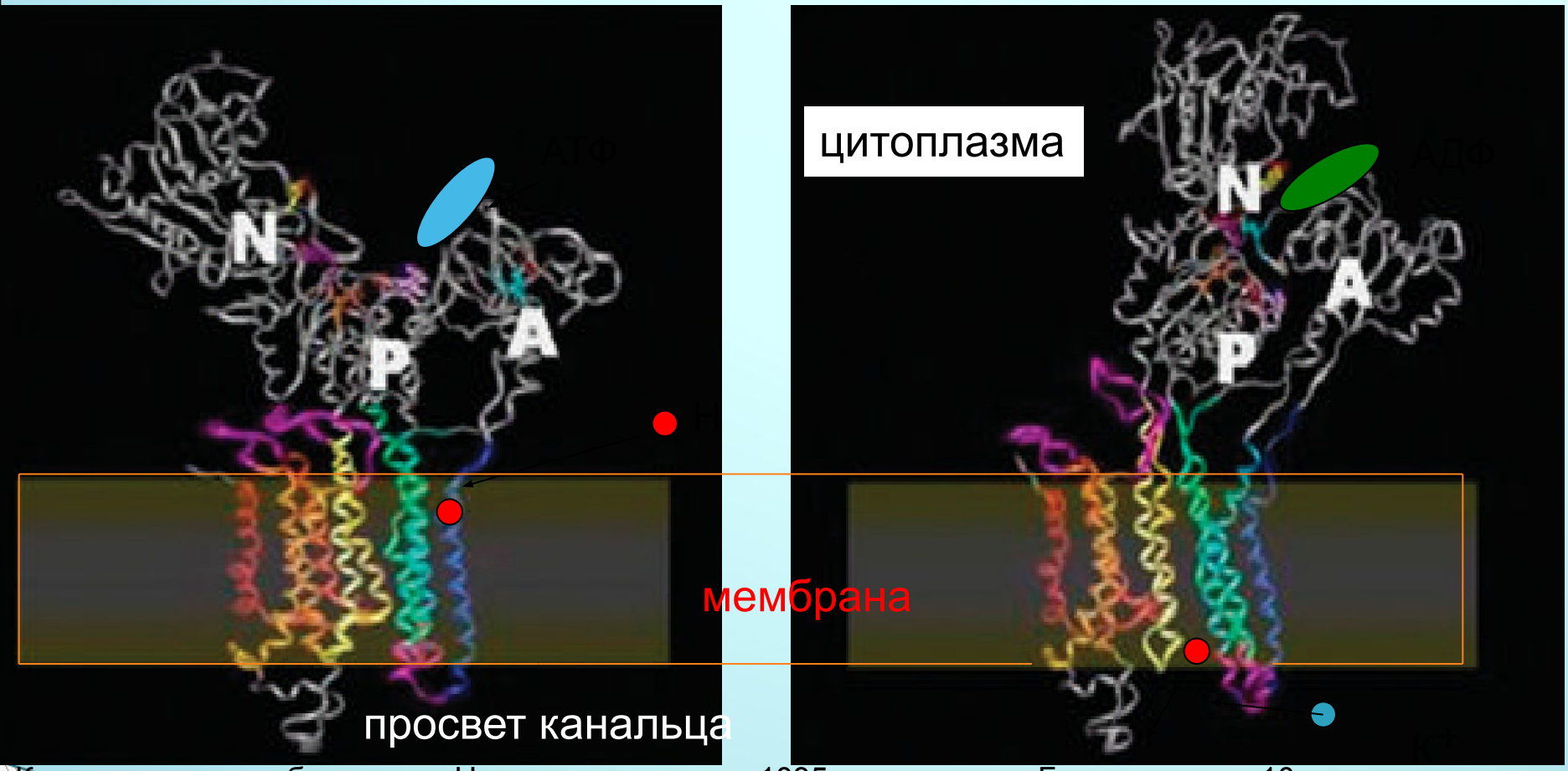
HCl (соляная кислота)

секреторные канальцы

Переносчик базолатеральной мембраны HCO_3/Cl обменник

Фермент цитоплазмы карбоангидраза

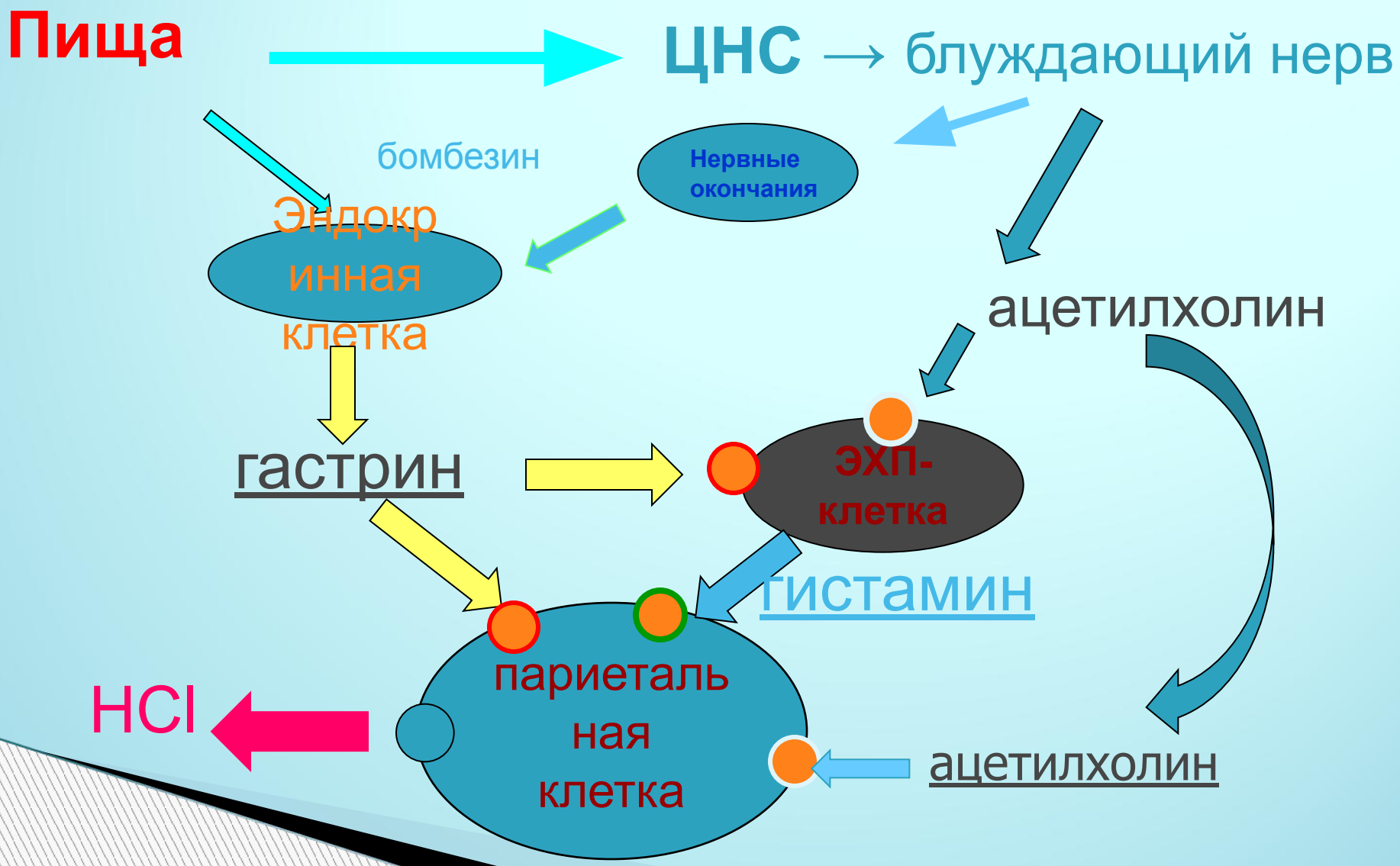
Структура и функционирование протонного насоса



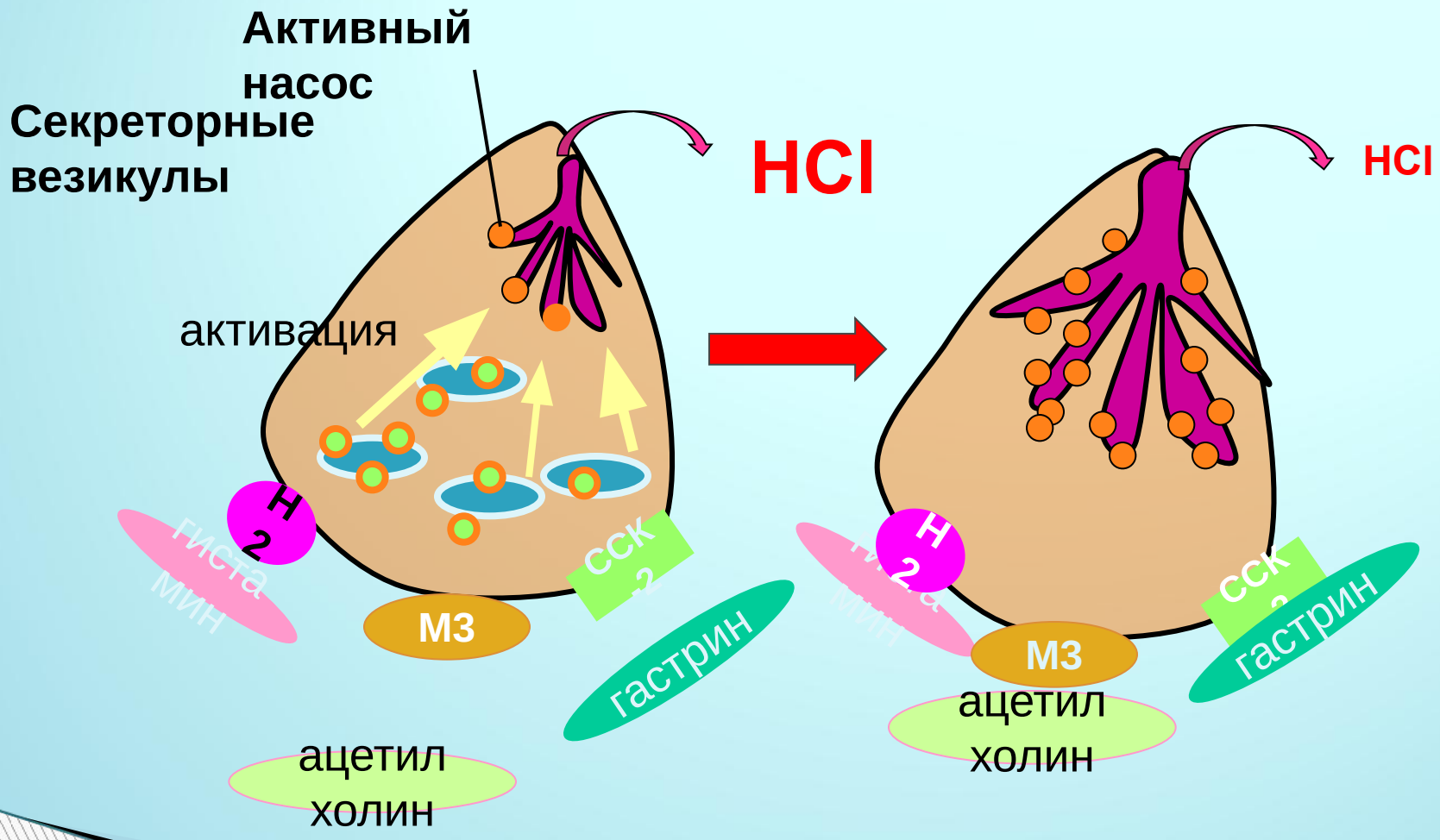
Каталитическая субъединица Н-насоса состоит из 1035 аминокислот. Белковая цепь 10 раз пересекает мембрану, образуя трансмембранную часть белка и цитоплазматическую часть.

Трансмембранные части формируют канал и шлюзовую камеру, через которую проходят сначала H^+, затем – K^+.

Активаторы секреции соляной кислоты

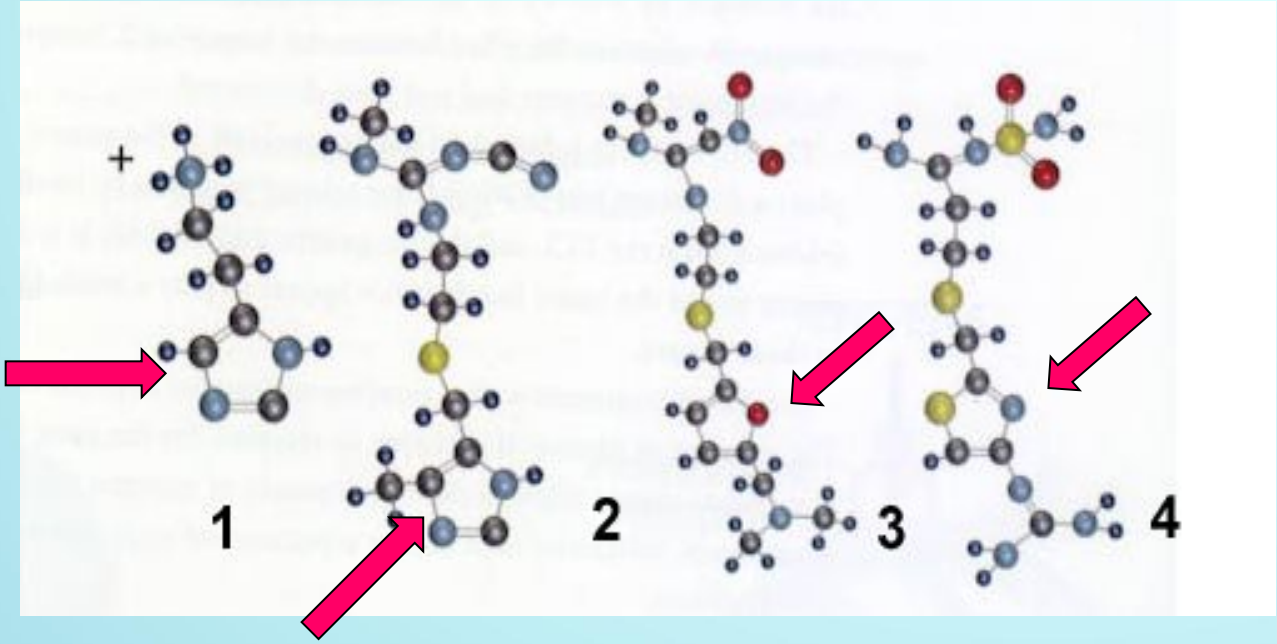


Рецепторы, обеспечивающие активацию секреции HCl



Блокаторы Н2-рецепторов

В 1972 году Джэймс Блэк, проверивший более 700 различных структур, обнаружил, что соединения, содержащие имидазольное кольцо, блокируют рецепторы, регулирующие секрецию кислоты (рецепторы для гистамина Н2). В 1988 году он получил Нобелевску.ю премию.



1. Гистамин
2. Циметидин
3. Ранитидин
4. Фамотидин

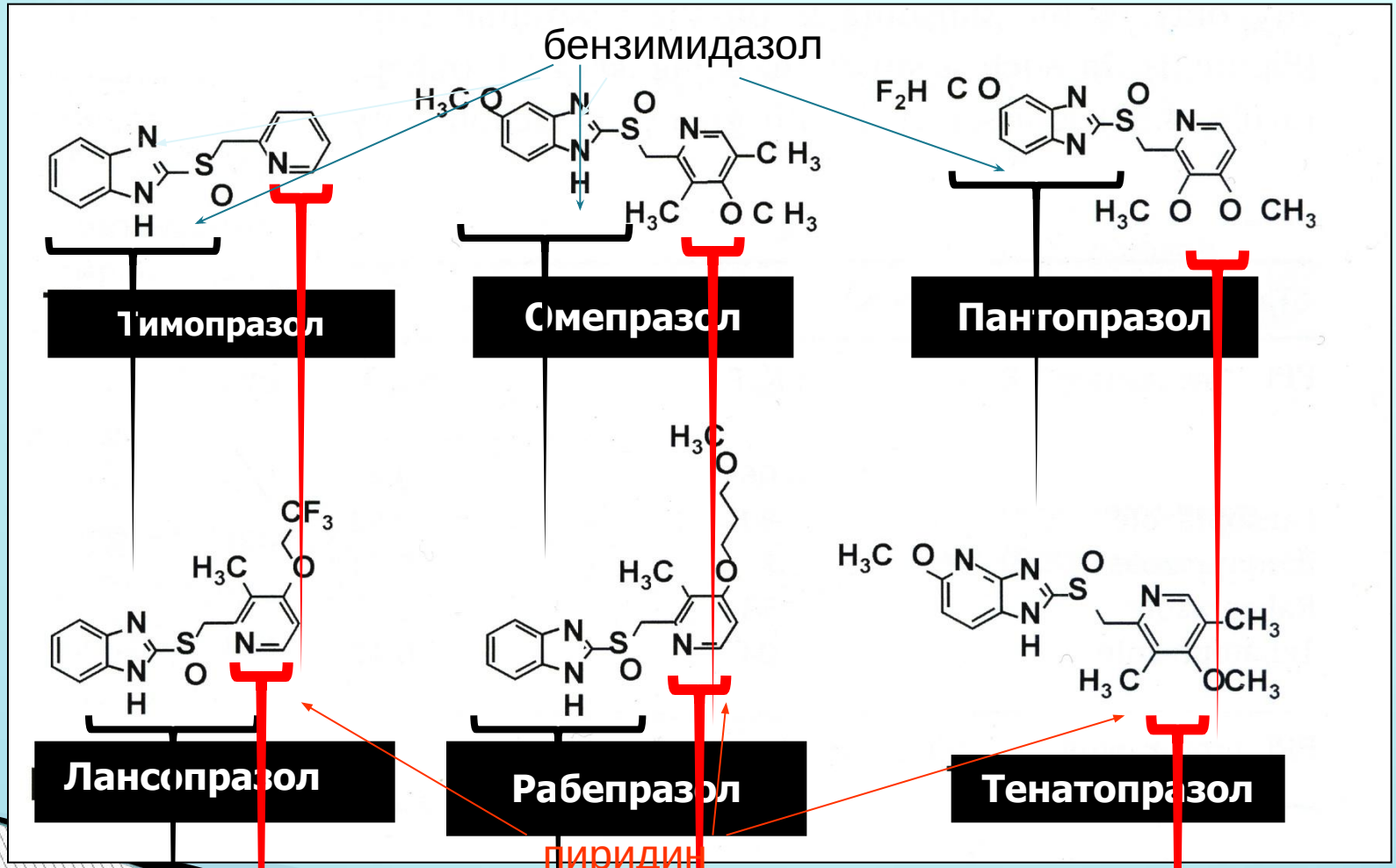
Стрелками отмечено имидазольное кольцо или его аналог

Недостатки блокаторов Н2–рецепторов

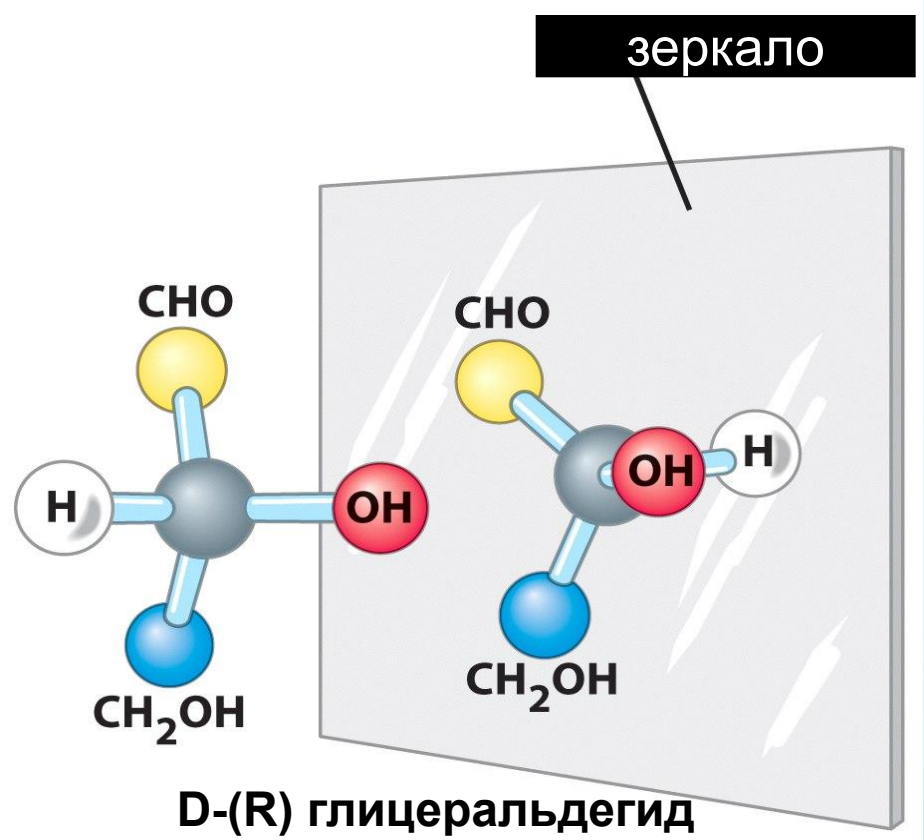
- Блокада только одного пути стимуляции секреции
- Обратимость связывания: нестабильность эффекта
- Формирование толерантности*
- Синдром отмены (рикошетная вспышка)*

* Связано с увеличением синтеза рецепторов

Семейство замещенных бензимидазолов

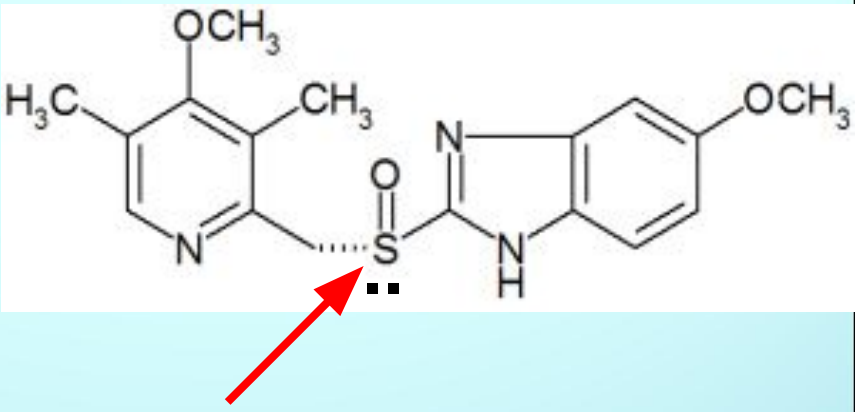


Эзомепразол – (S-энантиомер) чистый оптический изомер омепразола



D-(R) глицеральдегид

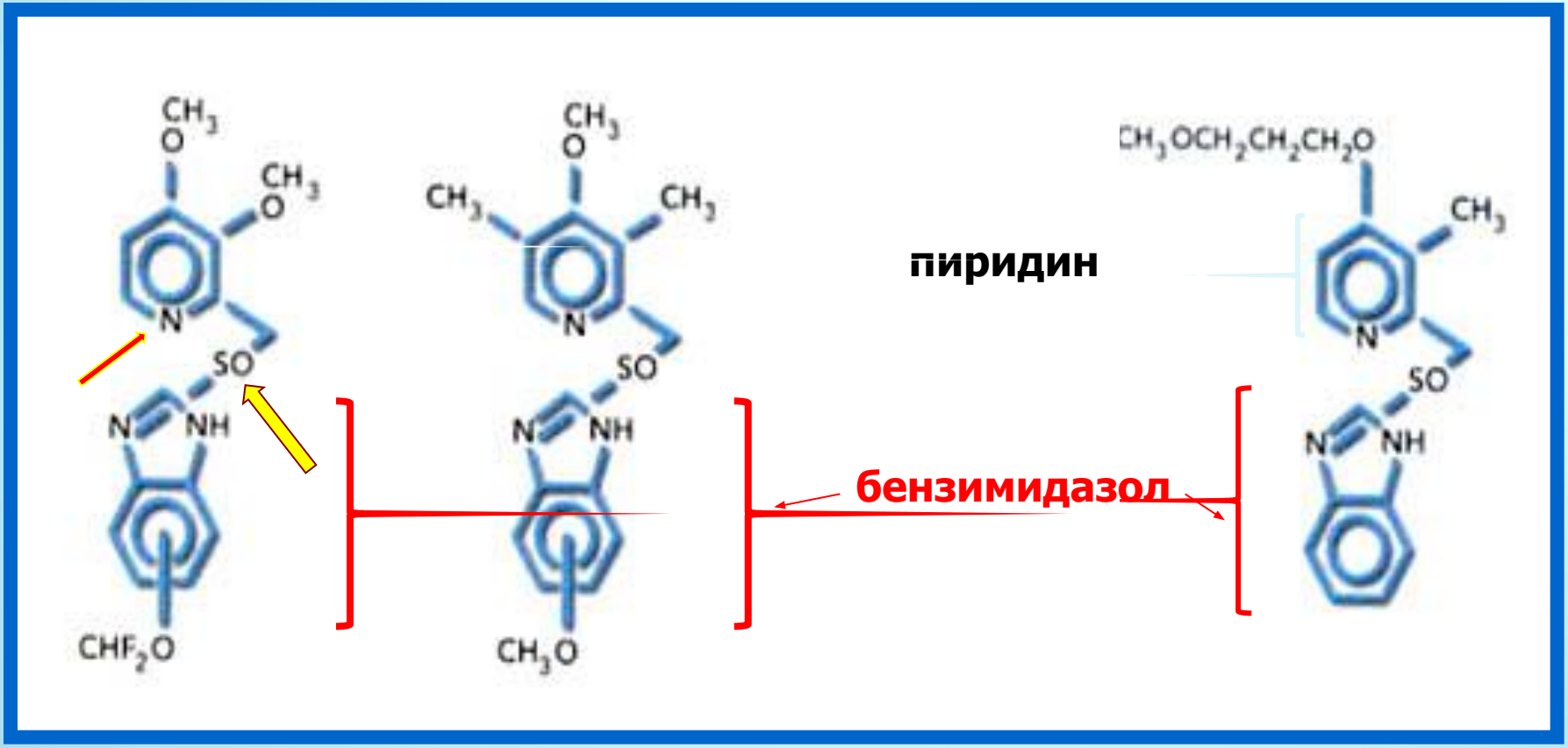
L(S)-глицеральдегид



Эзомепразол – S-энантиомер (L-энантиомер)

Пара оптических антиподов (энантиомеров), одна молекула является зеркальным отражением другой

Основные структурные компоненты замещенных бензимидазолов



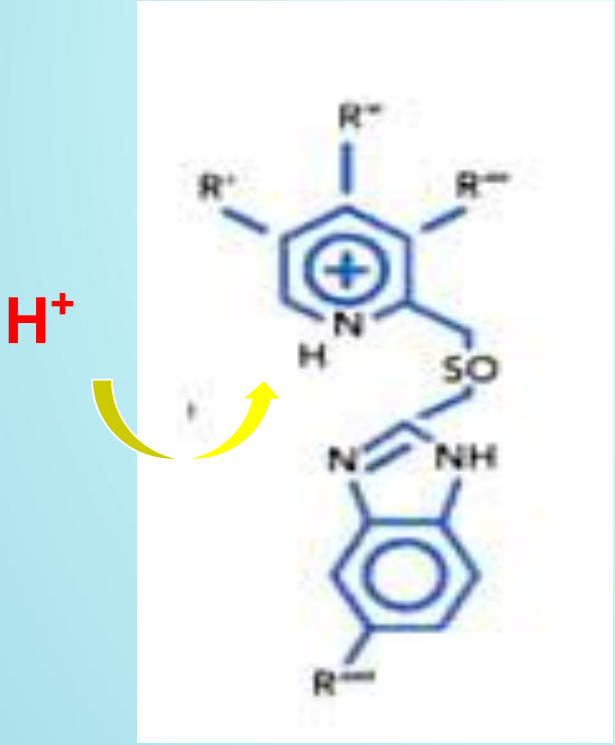
Пантопразол (контролок)

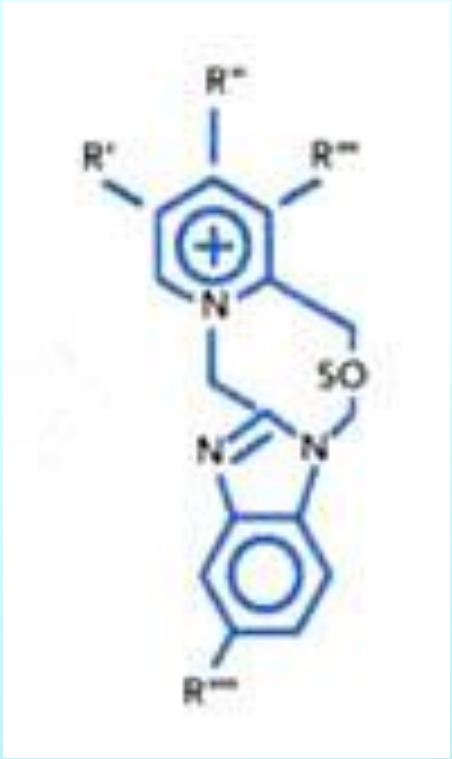
Омепразол
Эзомепразол (нексиум)

Рабепразол (париет)

Связывание протона в кислой среде приводит к изменению структуры замещенных бензимидазолов

$B + H^{+} \rightarrow BH^{+}$ слабое основание (pK1)

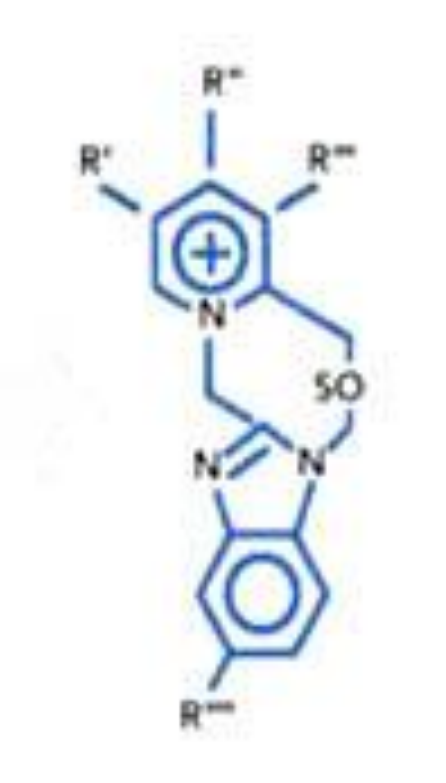


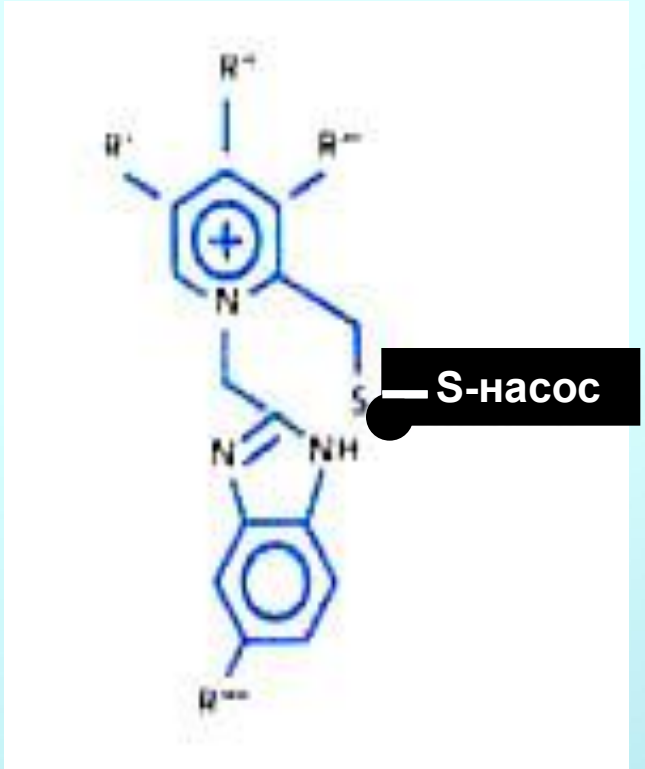


1. **Протонирование** (делает молекулу заряженной и индуцирует циклизацию)

2. Циклизация (устраняет хиральность атома S)

Химические превращение замещенных бензимидазолов в кислой среде

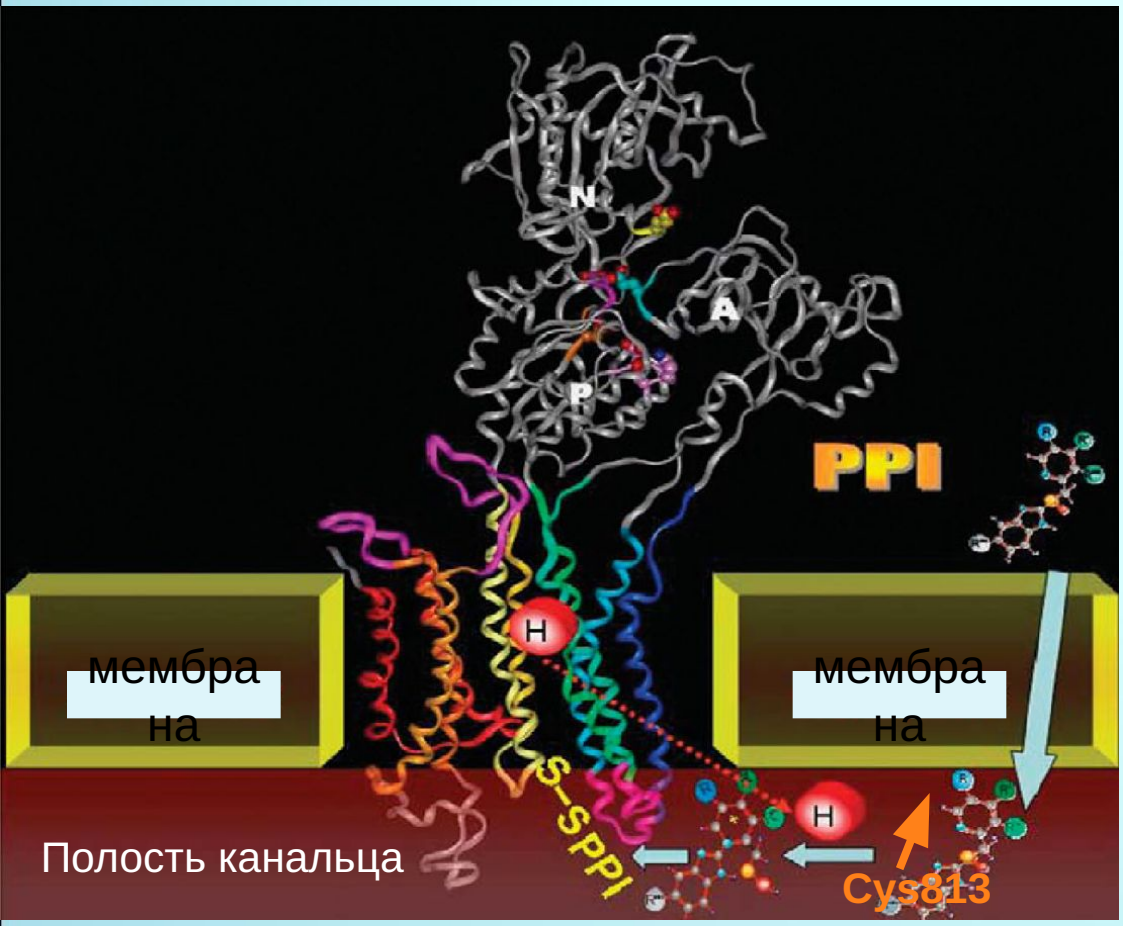




2. Циклизация (увеличивает реакционную способность атома S)

3. Модификация SH-групп белков протонного насоса

Ингибиторы протонного насоса



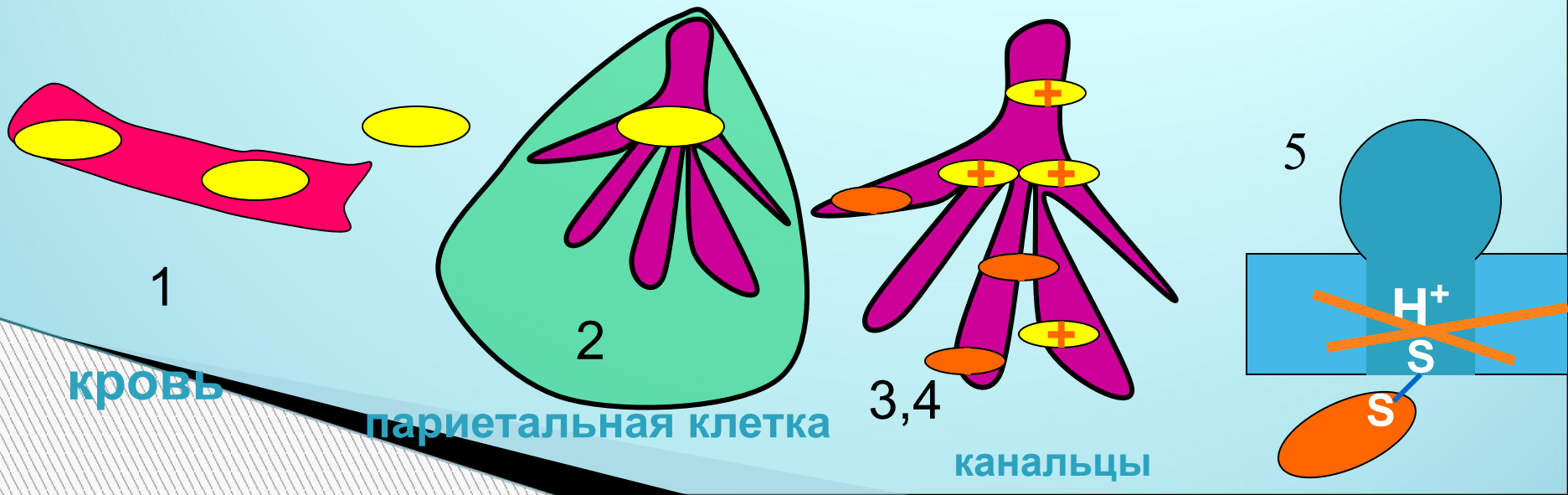
Молекула протонного насоса

ИПП

ИПП избирательно и ковалентно связываются с насосом, модифицируя важные для его активности SH-группы. Все ИПП связываются с SH-группой <u>цистеина 813</u>, ингибирование насоса коррелирует с модификацией именно этой SH-группы. Кроме того, омепразол и эзомепразол реагируют с цистеином 892, а пантопразол и рабепразол – с цистеином 822

Механизм действия ингибиторов протонного насоса

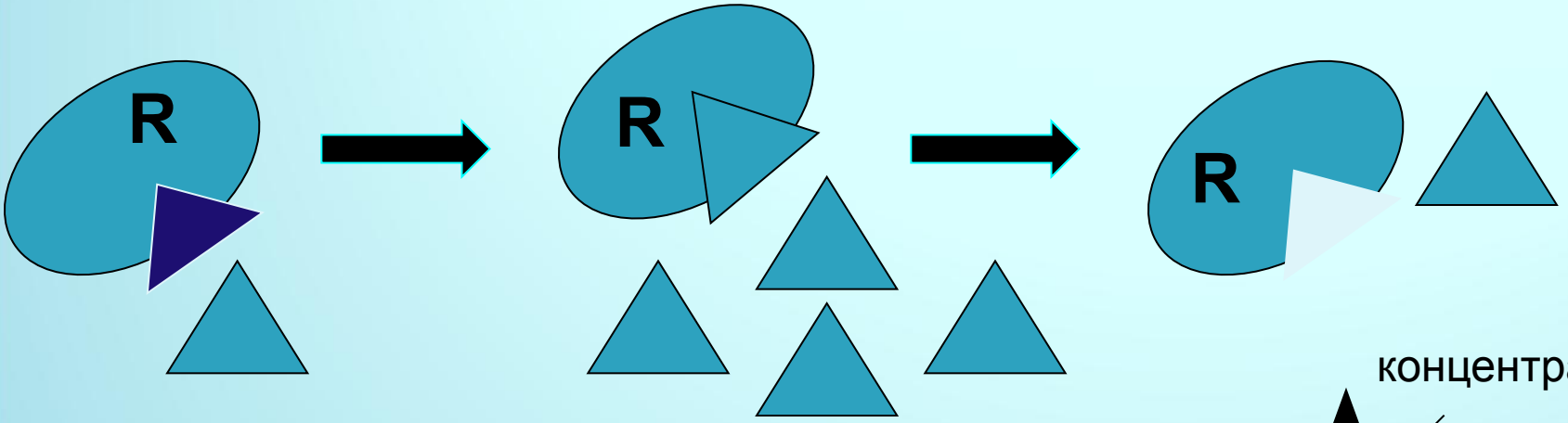
1. Всасывание в тонком кишечнике, попадание в кровь
2. Прохождение в незаряженном виде через мембраны париетальной клетки в секреторные канальцы
3. Протонирование и концентрирование в канальцах
4. Внутримолекулярная перестройка (образование циклического сульфенамида)
5. Образование ковалентной S-S-связи с SH-группой Н,К-насоса и его ингибирование



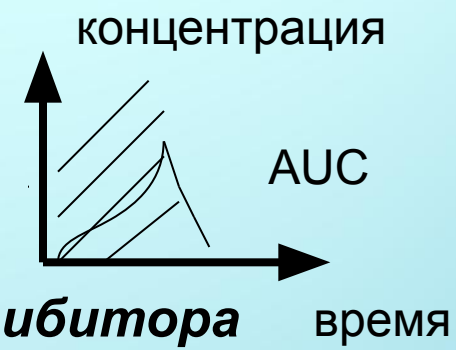
Обратимые ингибиторы (например, блокаторы Н2–рецепторов)

$$R + I \Leftrightarrow RI$$

Связь между рецептором и Н2-блокатором легко разрушается при снижении его концентрации



$$Эффект = [RI] = K\,[R]\,[I]$$



Эффект Н2-блокатора как обратимого ингибитора определяется его концентрацией в крови и временем присутствия в крови, то есть, непосредственно зависит от площади под кривой (AUC)

Ингибиторы протонного насоса действуют необратимо

Связь между ингибитором и насосом ковалентна

$$P + I \longleftrightarrow PI \longrightarrow P\text{-}I$$

После стадии 2 концентрация комплекса PI (то есть эффект) не зависит от концентрации ингибитора,блокада продолжается, невзирая на снижение концентрации ИПП в крови

Действие необратимых ингибиторов протонного насоса длится до тех пор, пока молекула насоса не подвергнется внутриклеточному протеолизу. Время полужизни Н,К-насоса человека около 40 ч.

Хеликобактер пилори и его роль в возникновении заболеваний желудка

- ***Helicobacter pylori*** (**хеликобактер пилори**) — спиралевидная грамотрицательная бактерия, которая инфицирует различные области желудка и двенадцатиперстной кишки. Многие случаи язв желудка и двенадцатиперстной кишки, гастритов, дуоденитов, и, возможно, некоторые случаи лимфом желудка и рака желудка этиологически связаны с инфицированием *Helicobacter pylori*. Однако у многих инфицированных носителей *Helicobacter pylori* не обнаруживается никаких симптомов заболевания.

Робин Уоррен и Барри Маршалл

- Бактерия открыта в 1979 году австралийским патологом Робином Уорреном, который затем провёл дальнейшие исследования её вместе с Барри Маршаллом, начиная с 1981 года. Уоррену и Маршаллу удалось выделить и изолировать этот микроорганизм из проб слизистой оболочки желудка человека. Они также были первыми, кому удалось культивировать этот микроорганизм на искусственных питательных средах. Уоррен и Маршалл высказали предположение, что большинство язв желудка и гастритов у человека вызываются инфицированием микроорганизмом *Helicobacter pylori*, а не стрессом или острой пищей, как предполагалось ранее.

Признание научным сообществом роли этого микроорганизма в развитии заболеваний желудка постепенно пришло лишь после проведения дополнительных исследований. Один из наиболее убедительных экспериментов в этой области был поставлен Барри Маршаллом:

- Он сознательно выпил содержимое чашки Петри с культурой бактерии *H. pylori*,
- После этого у него развился гастрит.
- Бактерия была обнаружена в слизистой его желудка, тем самым были выполнены **три из четырёх постулатов Коха**.
- Четвёртый постулат был выполнен, когда на второй эндоскопии, спустя 10 дней после преднамеренного заражения, были обнаружены как **признаки гастрита, так и присутствие *H. pylori***.

Затем Маршалл сумел продемонстрировать, что он в состоянии излечить свой хеликобактерный гастрит с помощью 14-дневного курса лечения солями висмута и метронидазолом. Маршалл и Уоррен затем пошли дальше и сумели показать, что антибиотики эффективны в лечении многих, если не большинства, случаев гастрита и язв желудка и язв двенадцатиперстной кишки

В 2005 году первооткрыватели медицинского значения бактерии Робин Уоррен и Барри Маршалл были удостоены Нобелевской премии по медицине

Ульцерогенные и канцерогенные штаммы H. pylori

Почему же у многих инфицированных носителей *Helicobacter pylori* не обнаруживается никаких симптомов заболевания? Это стало понятно после секвенирования генома различных штаммов микрорганизма.

Изучены геномы двух патогенных штаммов *H. pylori*. Геном штамма «26695» *H. pylori* представлен кольцевой двухцепочечной молекулой ДНК размером 1667867 пар оснований. Он содержит 1630 генов, из которых 1576 кодируют белки. Геном штамма «J99» представлен кольцевой двуцепочечной молекулой ДНК размером 1643831 пар оснований, и содержит 1535 генов, из которых 1489 кодируют белки. Два изученных штамма демонстрируют значительные генетические различия, до 6 % нуклеотидов у них различны.

- Изучение генома *H. pylori* ведётся в основном с целью улучшения патогенеза гастритов и язвенной болезни желудка, а также причин способности этого микроорганизма вызывать заболевание. На данный момент в базе данных генома *H. pylori* **62 гена отнесены к категории «патогенных генов»** (то есть их наличие у бактерии коррелирует с её патогенностью). Оба изученных штамма имеют общий **«остров патогенности», Cag**(общую последовательность генов, имеющих отношение к вирулентности и патогенности хеликобактера). Участок содержит около 40 генов. Он обычно отсутствует у штаммов, которые выделены от людей, являющихся бессимптомными носителями *H. pylori*.

Ульцерогенные штаммы *H. pylori*

Ген ***cagA*** кодирует один из важнейших белков вирулентности *H. pylori*. Штаммы, имеющие этот ген, ассоциированы со способностью вызывать тяжёлые формы язвы желудка. Ген *cagA* кодирует белок длинной 1186 аминокислотных остатка. Этот белок транспортируется внутрь клеток, где он **нарушает нормальное функционирование цитоскелета**.

- После адгезии *H.pylori* на клетках эпителия желудка, cagA впрыскивается в клетку посредством системы секреции типа IV. Белок cagA фосфолирируется тирозиновыми протеинкиназами клетки и взаимодействует с фосфатазой Src, **изменяя морфологию клеток**. Вирулентные штаммы *H. pylori* способны активировать рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR), мембранный белок с тирозинкиназным доменом. Активация EGFR *H. pylori* ассоциирована с изменением передачи сигнала и изменением профиля экспрессии генов клетки хозяина, что влияет на течение патологического процесса.

Лечение язвы желудка

- Антибиотики
- Ингибиторы протонного насоса

ПОЧЕМУ нужно использовать сочетание двух лекарств?

Антибиотики обычно действуют против делящихся бактерий, ингибируя их размножение и рост. В кислой среде желудка бактерии не размножаются. Ингибиторы протонного насоса снижают кислотность в желудке, что способствует размножению бактерий. Именно в это время они становятся мишенью для микроорганизмов.

Антибиотики – польза или вред здоровью?

- Согласно данным ВОЗ каждый год от рака умирает около 8 миллионов человек, от заболеваний, вызванных бактериями – около 80 миллионов.
- Широкое и часто бесконтрольное использование антибиотиков приводит к возникновению резистентности к ним, т.е. к появлению штаммов, которые не погибают от действия антибиотиков. Это вызвано в первую очередь мутациями в участках связывания антибиотиков в рибосомах и к индукции синтеза пермеаз - транспортных АТФаз АВС- типа, которые выбрасывают антибиотики и другие лекарственные соединения из клетки.
- Как решить эту проблему?

Бактериофаги как замена антибиотиков

- Вывод, который можно сделать: надо искать антибиотикам эффективную замену. Альтернативой могут стать бактериофаги — вирусы, поражающие бактерии. И очень важно, что многие бактериофаги воздействуют только на патогенные бактерии, причем определенных штаммов.
  Бактериофаги были впервые обнаружены в начале 20-го века, почти одновременно британским бактериологом Фредерик Твортом, к который обнаружил вирусы, уничтожающие бактерий, и сотрудником Института Пастера Феликсом Д'Эрелем, который сообщил о "невидимом микробе", поражающем дизентерийную палочку.
- Бактериофаги выгодно отличаются от антибиотиков тем, что, поражают определенные группы бактерий. Но у бактериофагов есть и недостаток: они узкоспецифичны. Поэтому возбудитель инфекции должен быть точно известен: только в этом случае можно будет выбрать эффективного фага. Значит, придется сначала его идентифицировать. Однако именно отмена антибиотиков поможет нам сохранить микробиом.

Микробиом

- **Микробиом** – это совокупность микроорганизмов, находящихся в симбиозе с организмом хозяина (человека)
- В теле одного человека живет около сотни триллионов бактерий, т.е. на одну клетку тела хозяина приходится около 10 клеток микроорганизмов.
- В течение жизни видовой состав микроорганизмов существенно изменяется.
- Сообщества микроорганизмов или микрофлора, находятся в тесном взаимодействии с нашим организмом. Они могут способствовать нашей жизнедеятельности, либо вызвать заболевания.
- В основном микроорганизмами заселены кишечник, полость рта, дыхательные пути, кожные покровы и мочеполовая система. В связи с этим они играют важную роль в поддержании иммунитета, обмена веществ, пищеварения и других функций

Микробиом

- Цель проекта Микробиом человека - охарактеризовать все микробы, присутствующие в организме человека, для чего были взяты образцы тканей из 15 мест на теле 129 мужчин и из 18 мест у 113 женщин.
- Все добровольцы - здоровые люди в возрасте от 18 до 40 лет - предоставили по три образца слизистой с внутренней стороны щек, носа, кожи за ухом и локтевого сгиба, а также фекальные пробы. Результаты показывают, что в человеческом организме обитает свыше **10 тысяч видов различных микробов**, к примерно 22000 генов, кодирующих белки, обеспечивающие метаболизм человека, добавляется еще около 8 млн. уникальных генов микроорганизмов.
- У здорового человека, как у тех 242 взрослых американцев, которые добровольно прошли тестирование в проекте, эти **патогенные микроорганизмы в небольших количествах сосуществуют с полезными микробами, которые не дают им размножаться**.

Микробиом и здоровье

- Существует связь между отдельными заболеваниями и микробиомом человека. В частности, кишечные микробные сообщества, отличающиеся низким разнообразием, **связаны с ожирением, воспалительными заболеваниями кишечника и ревматоидным артритом.**
- Более поздние этапы жизни человека, как правило, характеризуются большим разнообразием микробных сообществ кишечника. По крайней мере, это справедливо для здоровых пожилых людей; **пониженное разнообразие микробиомов обычно ассоциируется со стационарными больными и худшими последствиями для здоровья**
- Дети, в раннем периоде жизни контактирующие с микрорганизмами, имеют меньшие шансы на получение аллергических реакций.
- Показана связь между **развитием тучности и составом микробиома кишечника, прослеживается также его связь с развитием атеросклероза**
- Итак, будущее здравоохранения связано не только с развитием фармакологии, но и с выяснением связи между микробиомом и его хозяином