

ПРИОНЫ

A stylized biohazard symbol composed of three interlocking circles. The top circle contains the word 'ПРИОНЫ' in a black serif font. Each of the three circles has a thick black curved bar at its base. The circles are connected at their centers by a small white circle and thin black lines.

# План:

- Почему их так называли?
- Чем опасны?
- Чем они занимаются?
- Они непобедимы?
- Список литературы

# Расшифровка

*Protein*

«белок»

+ *infection*

«инфекция

»



Стенли  
Прузинер

# Сейчас наукой принято следующее:

1. Возбудитель прионных болезней — это мутантная (инфекционная) форма **обычного**, особенно активно синтезируемого в нервной ткани, прионного белка млекопитающих — *PrP<sup>c</sup>* (верхний индекс «с» — *cellular*, клеточный).

# Продолжение:

2. Приобретение инфекционных свойств белком связано с конформационным переходом (PrP<sub>c</sub> → PrP<sub>Sc</sub>)

А. Спонтанно → спорадическая форма

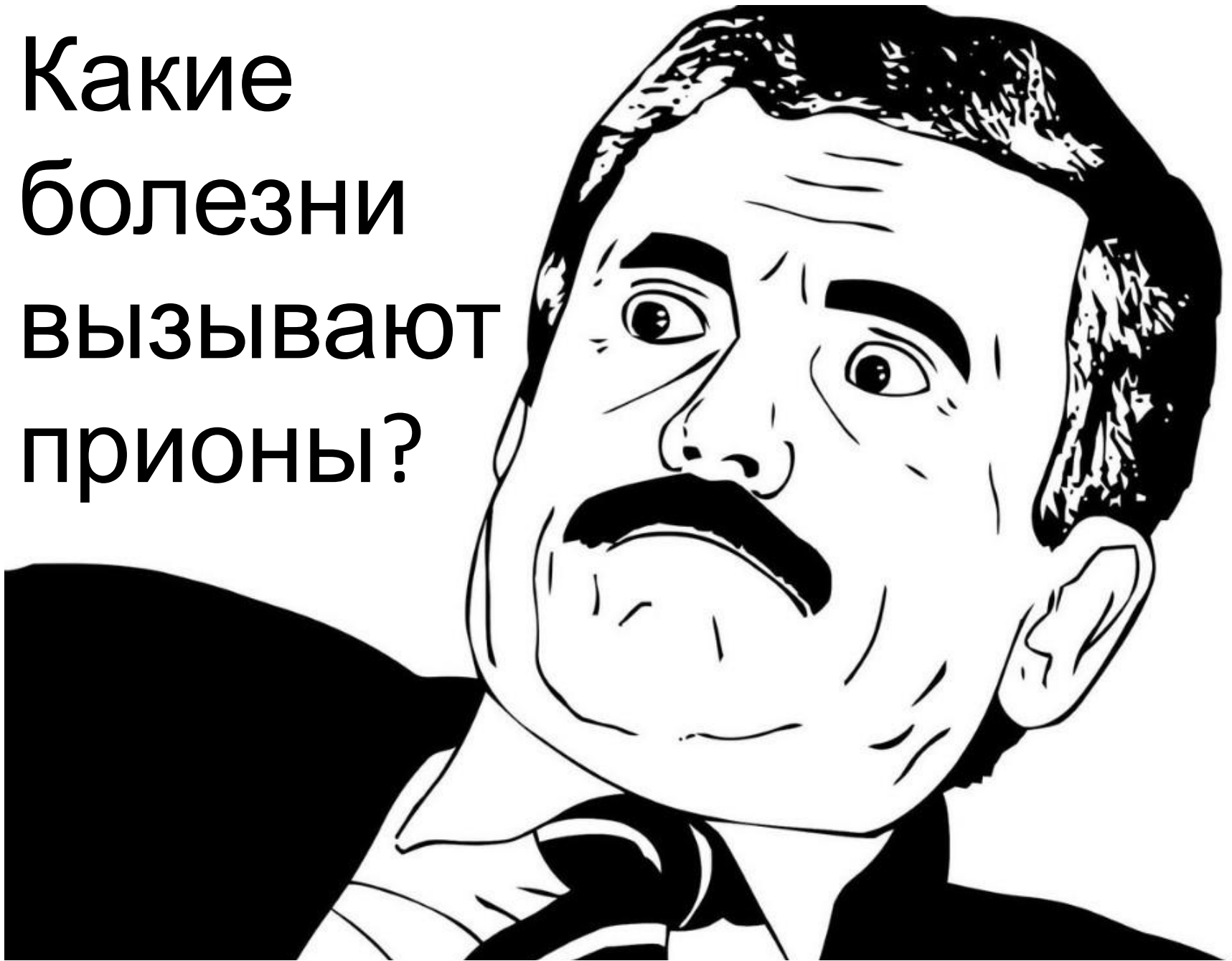
Б. Поступлением инфекционного белка ИЗВНЕ → приобретенная форма

В. Из-за мутаций в гене, кодирующего этот белок → наследственная форма

# Продолжение

3. PrP<sup>Sc</sup> содержит больше альфа-спиралей (42 %) и меньше бета-структур (3%), тогда как у его инфекционной формы все наоборот (30% - альфа, 43%- бета).
4. Инфекционная форма белка устойчива к излучению, а также к различным ферментам, разрушающих обычную форму.

Какие  
болезни  
вызывают  
прионы?



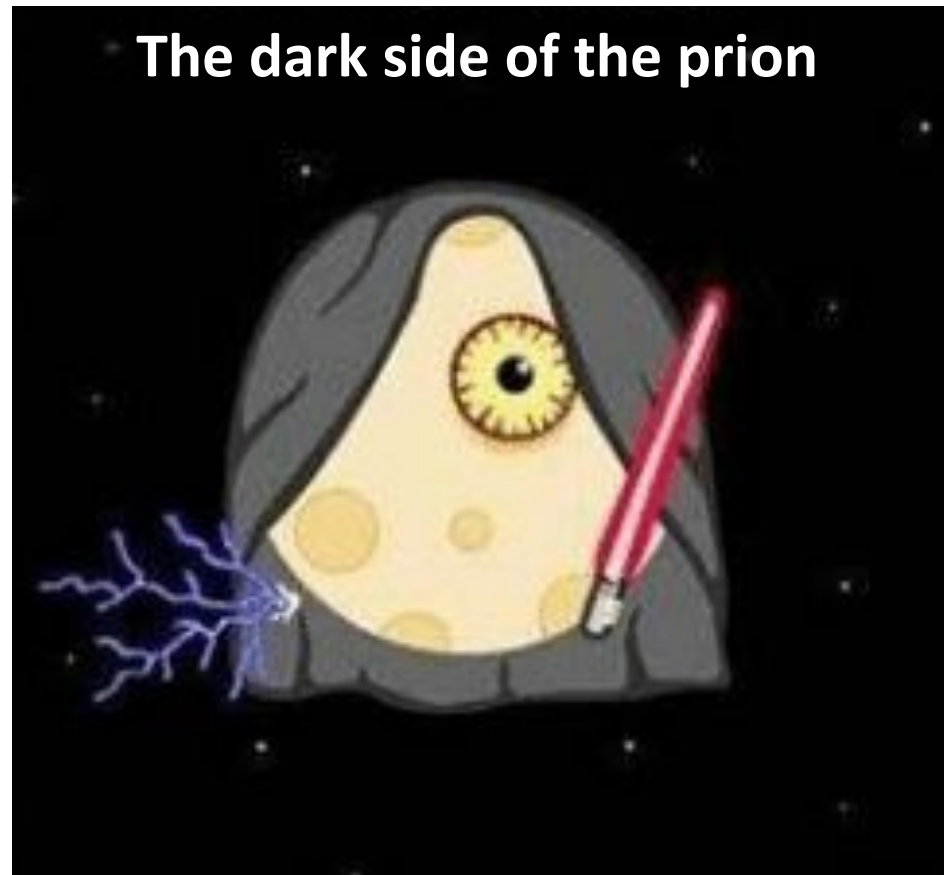
Болезнь	Причина развития патологического процесса
Куру	Ритуальный каннибализм
Спорадическая болезнь Крейтцфельда–Якоба	Спонтанная конверсия нормального приона $PrP^c$ в патологический $PrP^{sc}$ или соматическая мутация
Ятрогенная болезнь Крейтцфельда–Якоба	Инфицирование внутримозговым электродом, пересадка твердой мозговой оболочки и др.
Наследственная болезнь Крейтцфельда–Якоба	Мутации в гене $PrP^c$
Новый вариант болезни Крейтцфельда–Якоба	Инфицирование от животных с губчатой энцефалопатией крупного рогатого скота (КРС, <i>BSE</i> )
Синдром Герстманна–Штреусслера–Шейнкера	Мутации в гене $PrP^c$
Наследственная смертельная бессонница	Мутации в гене $PrP^c$
Спорадическая наследственная бессонница	Спонтанная конверсия $PrP^c$ в $PrP^{sc}$ или соматическая мутация



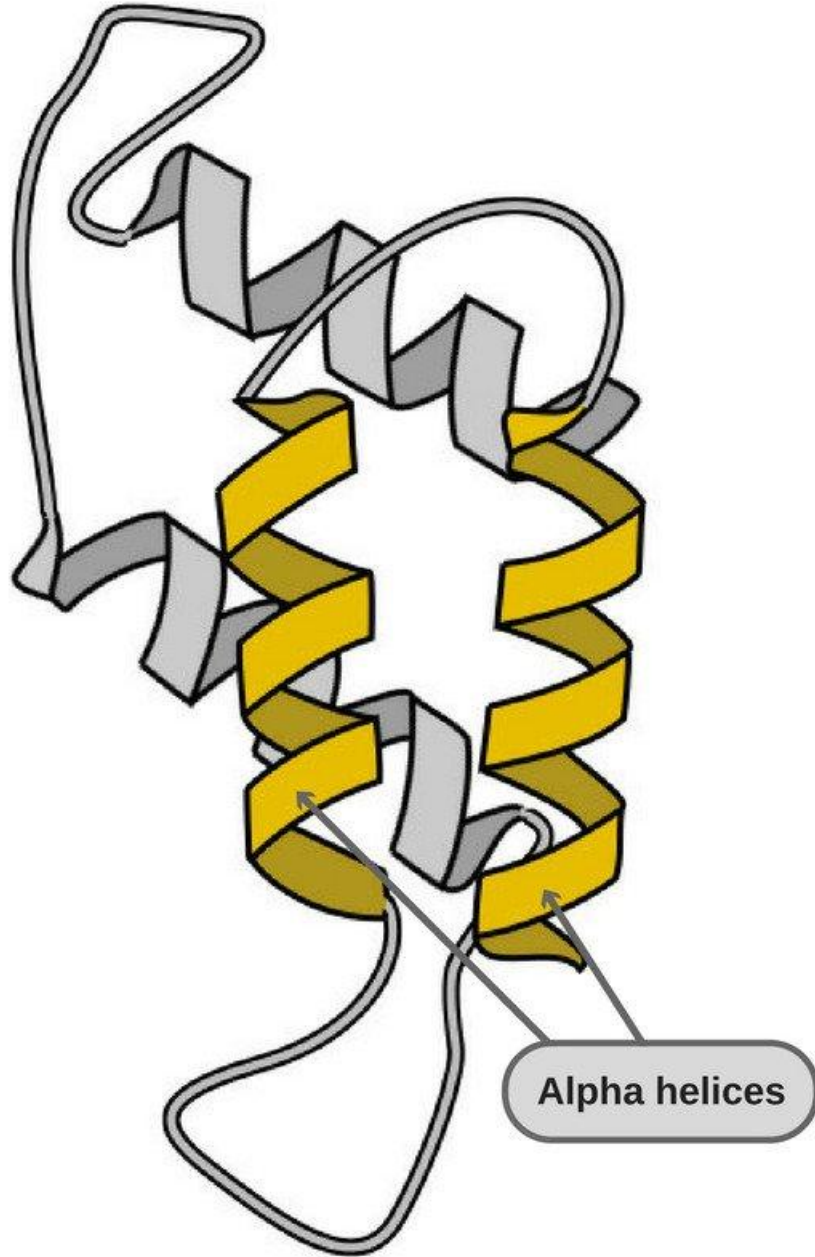
# Современная классификация прионных болезней человека и животных

Нозологическая форма	Естественный хозяин
Болезнь Крейтцфельда- Якоба	Человек
Куру	Человек
Синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера	Человек
Смертельная семейная бессонница	Человек
Скрепи	Овцы и козы
Трансмиссивная энцефалопатия норок	Норки
Хроническая изнуряющая болезнь	Олени и лоси
Губкообразная энцефалопатия крупного рогатого скота	Коровы и быки
Губкообразная энцефалопатия кошек	Кошки
Губкообразная энцефалопатия экзотических копытных	Антилопы и большой куду

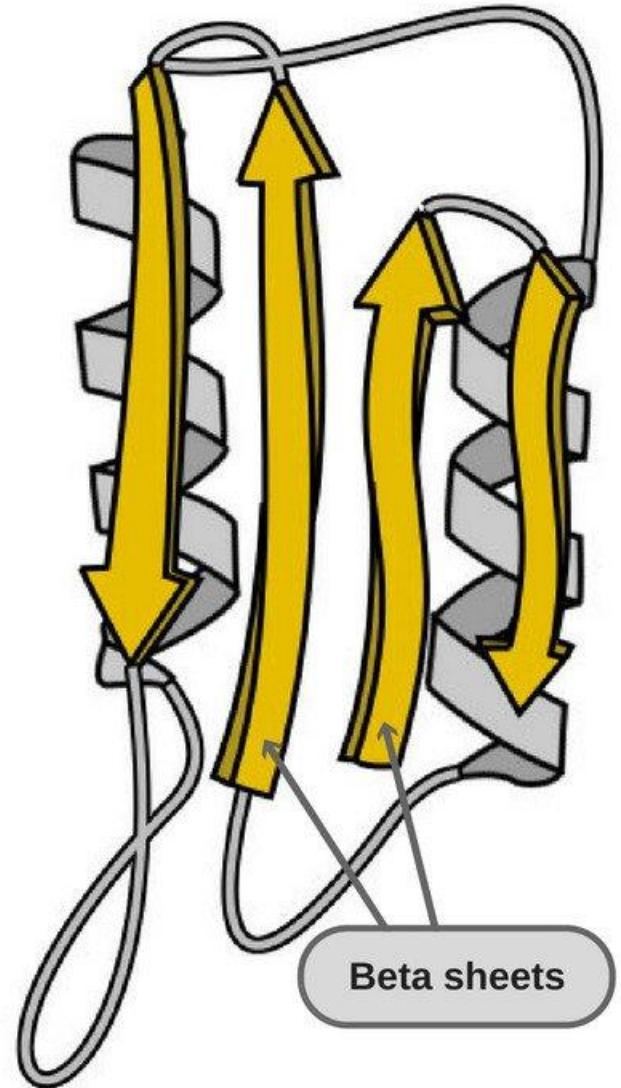
1. Как происходит переход на «темную сторону» нормального белка?
2. Как этот белок потом распространяется в организме?

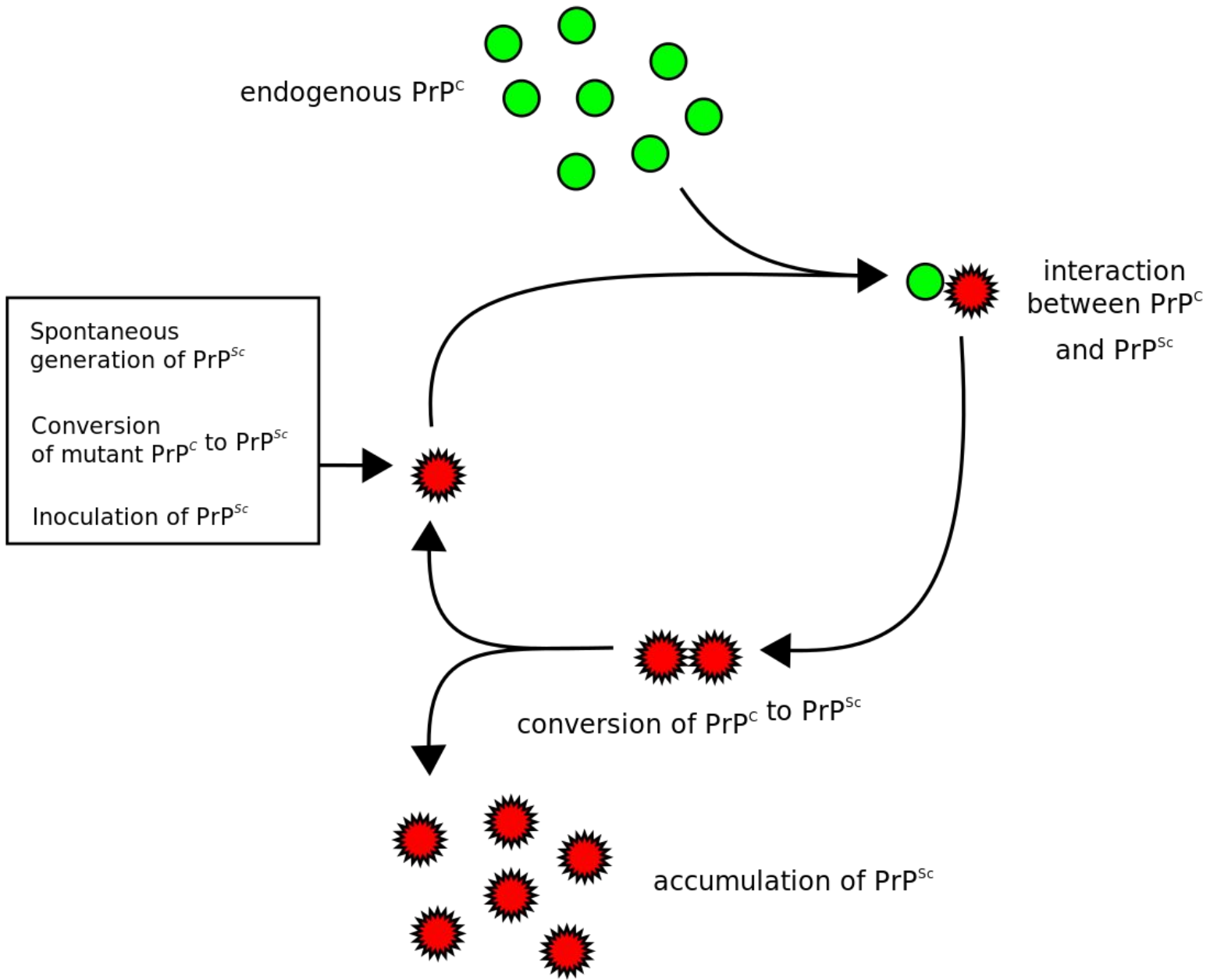


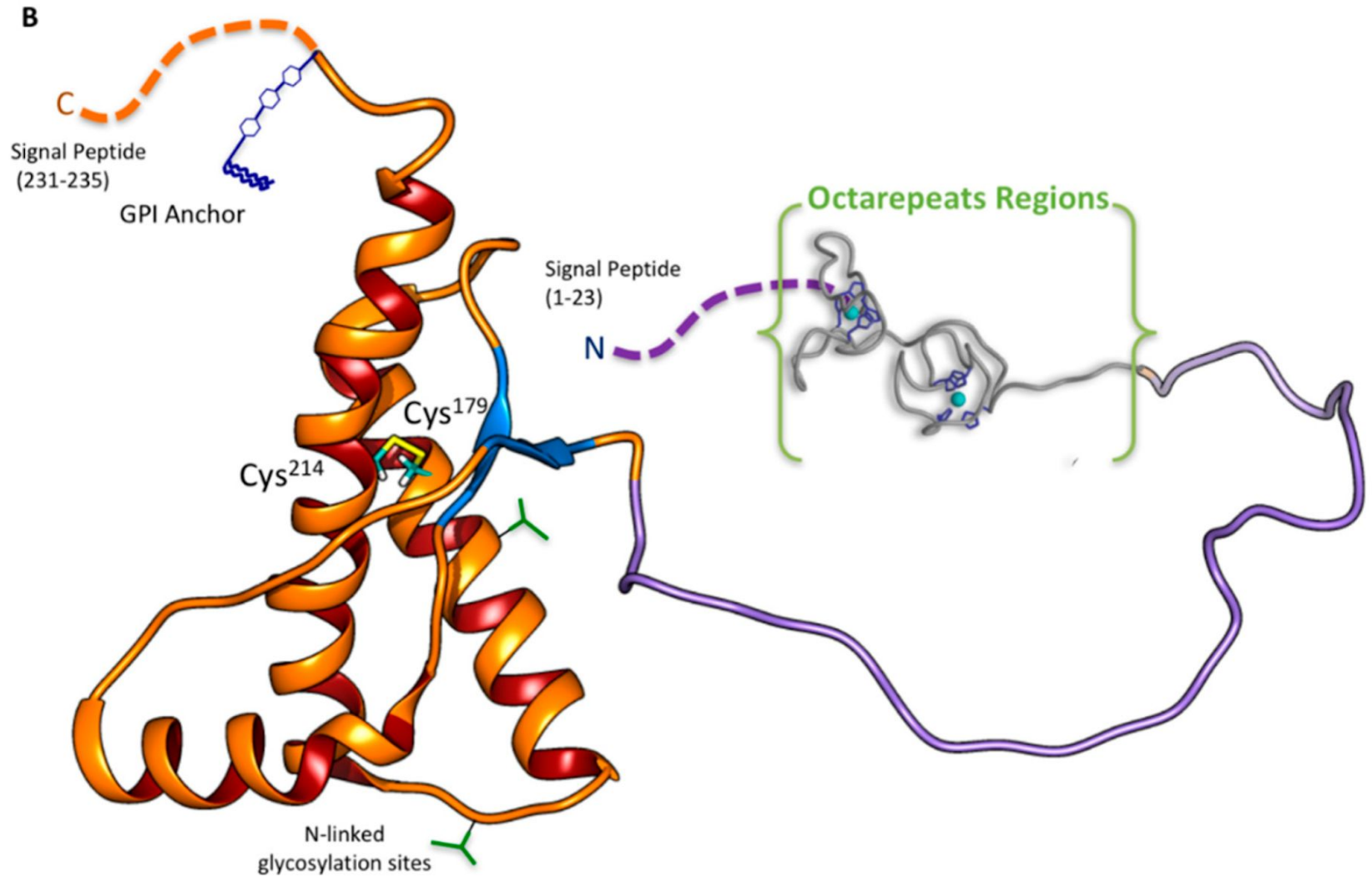
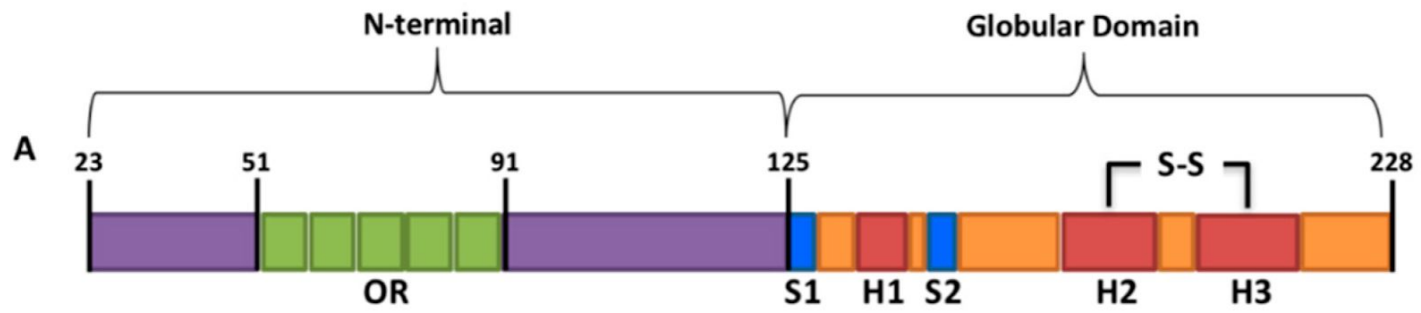
**PrPc**



**PrPsc**



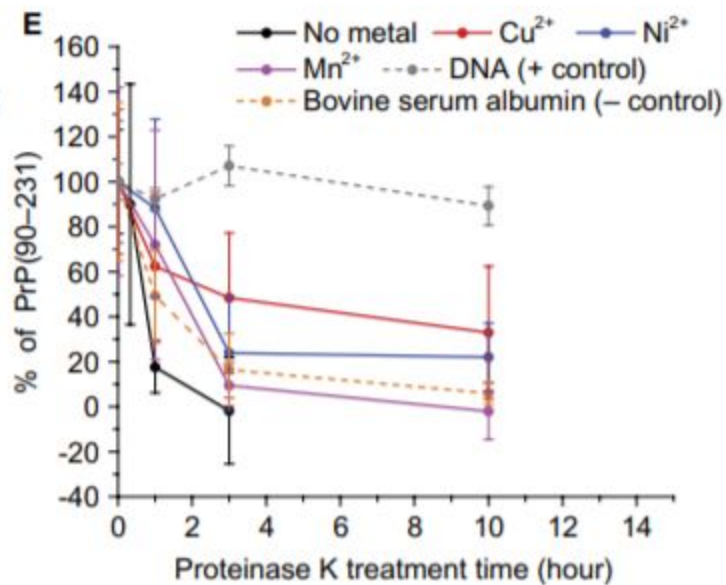
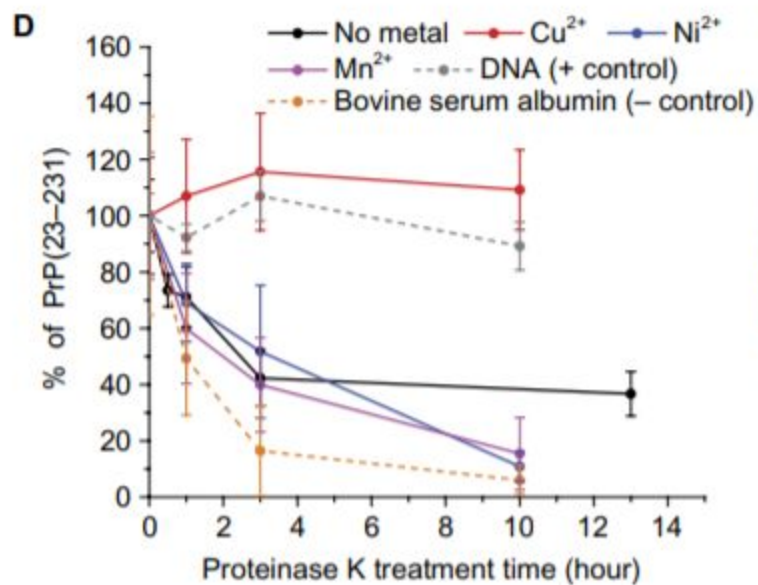
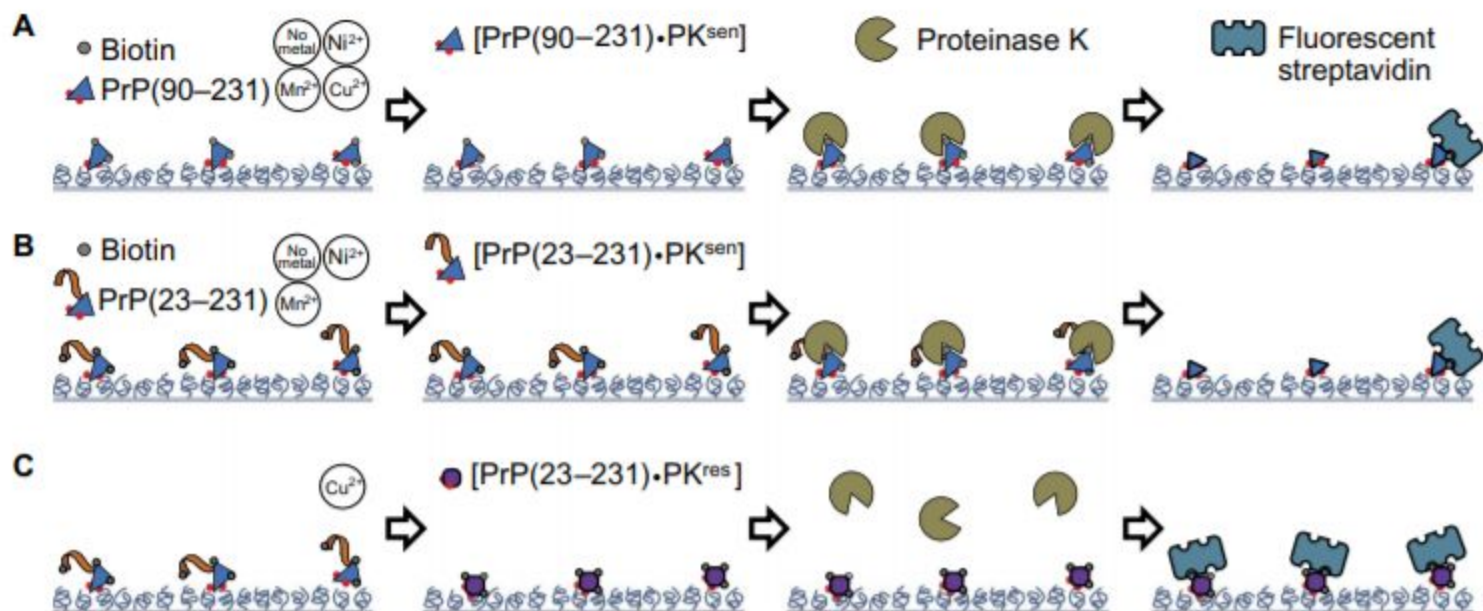




# ЭКСПЕРИМЕНТ

- Имобилизованные мономеры PrP инкубировали в течение ночи либо в присутствии, либо в отсутствии 1 мМ Ионов  $Ni^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$  или  $Cu^{2+}$ ;
- константы диссоциации указывали на то, что PrP будет насыщен двухвалентными ионами в этих экспериментальных условиях. Затем образцы обрабатывали ПК в течение различных периодов времени (от 0 до 13 часов) и затем маркировали флуоресцентным стрептавидином.





Если биотинилированный PrP превращается в конформацию PrPres, он не переваривается РК и поэтому может связываться с флуоресцентным стрептавидином (рис. 2С). С другой стороны, биотинилированный PrPse легко расщепляется РК, что приводит к снижению связывания флуоресцентного стрептавидина (рис. 2, А и Б). В качестве положительного контроля мы ковалентно иммобилизовали РК-резистентную, флуоресцентно меченую, двухцепочечную ДНК на идентичные ПЭГ-функционализированные субстраты

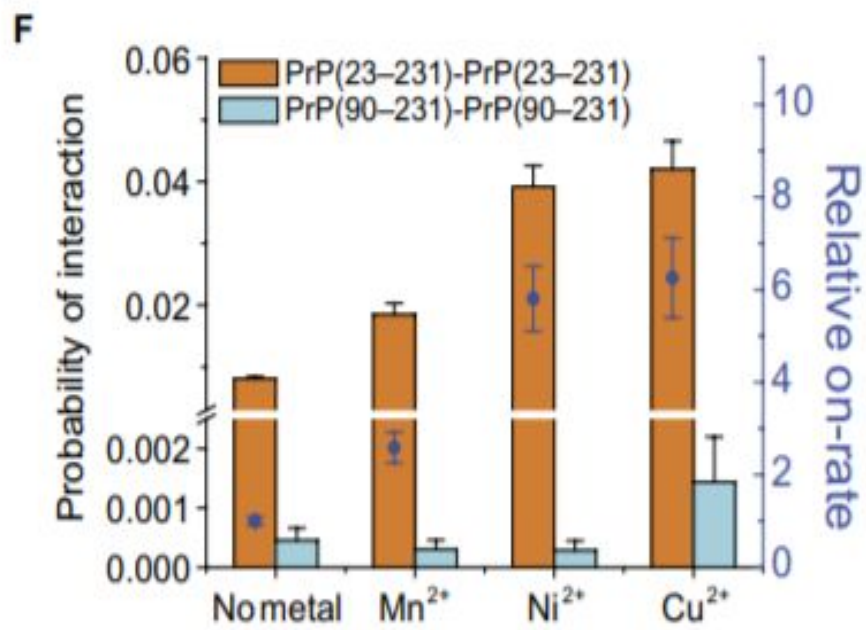
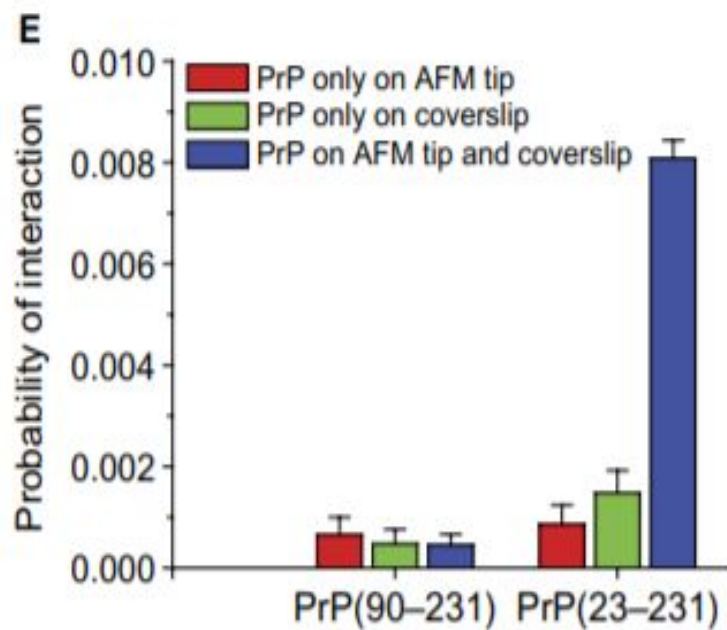
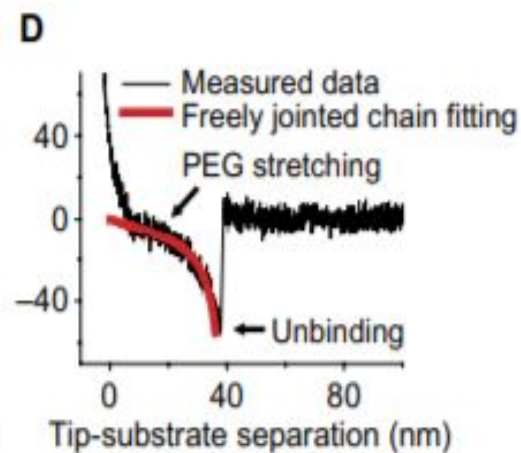
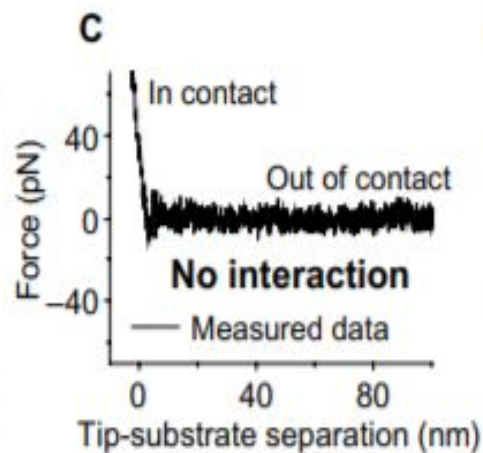
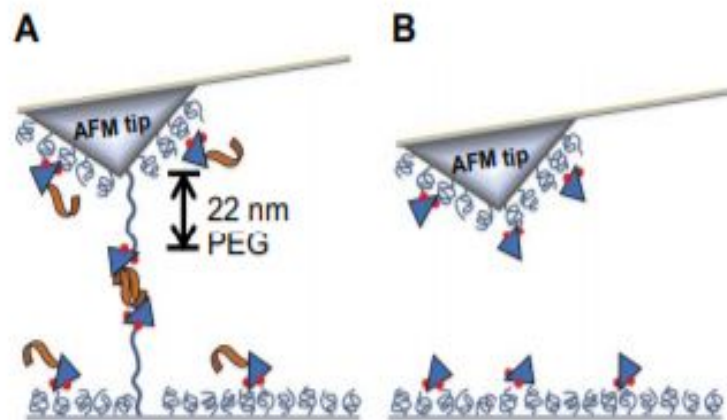


Наши данные показали, что только полноразмерный PrP [PrP(23-231)], инкубированный в  $\text{Cu}^{2+}$ , превращается в стабильную конформацию PrPres.

Даже после 10-часового воздействия ПК интенсивность флуоресценции PrP (23-231) оставалась неизменной (рис. 2Д). Аналогично, интенсивность флуоресценции от положительного контроля оставалась неизменной после 10 часов инкубации ПК. С другой стороны, сопротивление ПК было значительно снижено для PrP (23-231), связанного с  $\text{Mn}^{2+}$  или  $\text{Ni}^{2+}$ , и для PrP (23-231) в отсутствие двухвалентных ионов; интенсивность флуоресценции уменьшилась между 60 и 90% после 10 часов инкубации ПК.

Аналогично, глобулярный PrP, у которого отсутствовала неструктурированная N-концевая область [PrP(90-231)], был чувствителен к расщеплению ПК как в отсутствие, так и в присутствии  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  и  $\text{Ni}^{2+}$ ; после 10-часового расщепления ПК интенсивность флуоресценции уменьшалась между 60 и 100%. В отличие от этого, сигнал флуоресценции от отрицательного контроля был полностью устранен через 10 часов переваривания ПК (рис. 2, D и E). Данные на фиг. 2E были получены из общей суммы (суммированной по всем временным точкам) 9634, 12 438, 10 680 и 8869 молекул PrP (90-231) в отсутствие и в присутствии  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  и  $\text{Ni}^{2+}$ , соответственно.

Эти результаты показывают, что  
мономерное образование PrPres  
требуется как внутренне  
неупорядоченной N-концевой  
области, так и ионов  $\text{Cu}^{2+}$ ; устранение  
любого из них приводит  
преимущественно к конформации  
PrPsen.



# Итоги

N-концевой участок в присутствии ионов меди приводит к образованию резистентного прионного белка

Резистентные прионные белки, содержащие N-концевой участок в присутствии ионов меди способны к агрегации



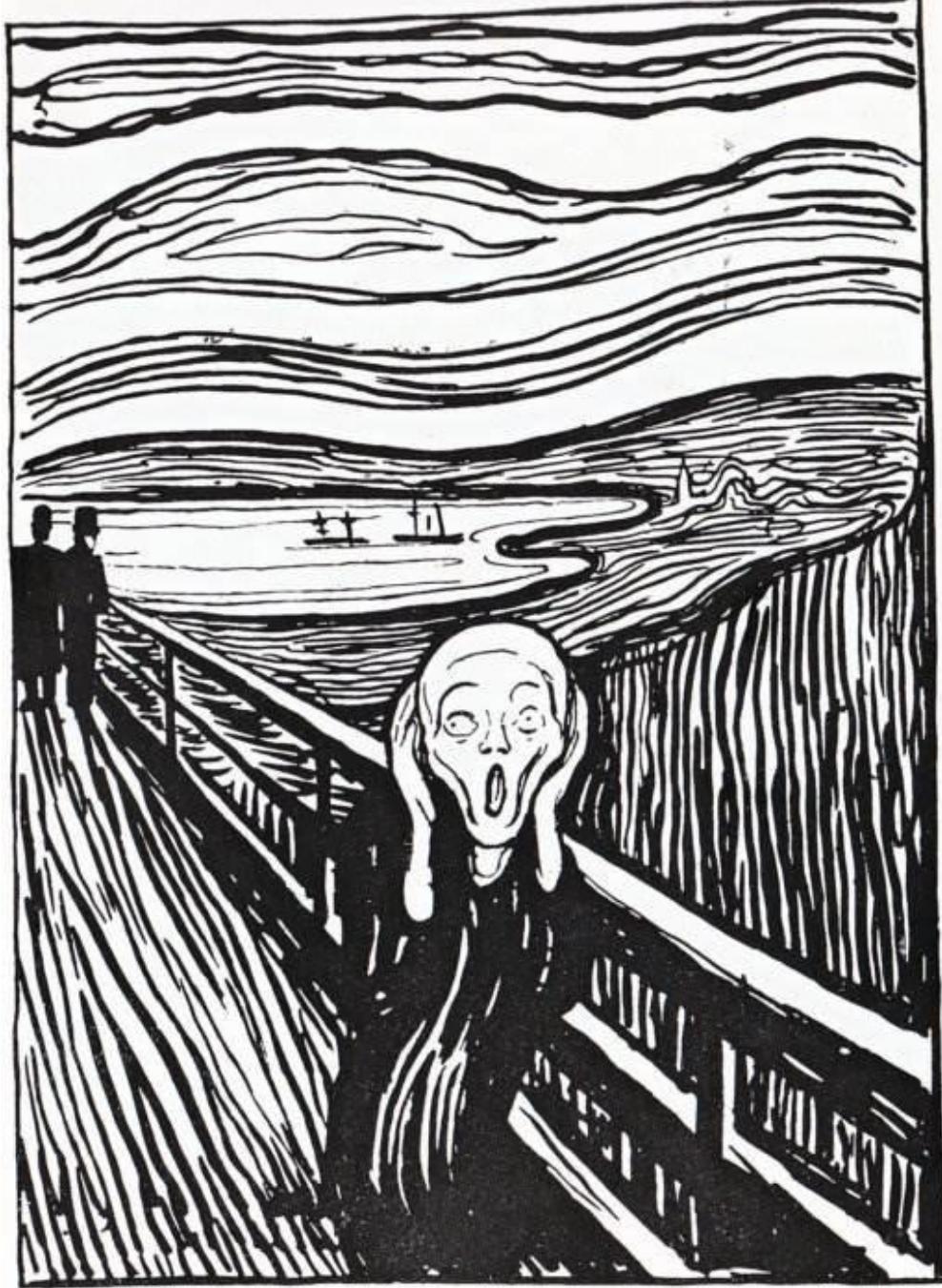
В чем  
заключается  
биологическая  
функция  
приона?

**TABLE 1 | Keywords to *processes* at the molecular, cellular and system levels, upon which presumptive *functions* have been ascribed to the prion protein.**

Level	Process
Molecular	Homeostasis of copper Ion fluxes Transport of metabolites
Cellular	Redox homeostasis Cell proliferation Cell adhesion Cell differentiation Cell survival Cell death Neurite outgrowth Myelin maintenance Synaptic transmission Synaptogenesis $\beta$ -amyloid toxicity T cell activation
System	Memory Sleep Embryogenesis Inflammation Stem cell renewal Muscle physiology Glucose homeostasis



**Экспериментальные исследования показывают, что PrPC может связывать олигомеры  $\beta$ -пептида и опосредовать трансдукцию сигнала, индуцированную последним**



# Что если он не играет никакой роли вообще?

Мыши, у которых отсутствовал ген, кодирующий PrP<sup>c</sup>, были здоровы.



PrP<sup>c</sup> не имеет никакой функции  
его сохраненная аминокислотная  
последовательность была естественным  
образом выбрана как следствие смертельных  
эффектов мутаций



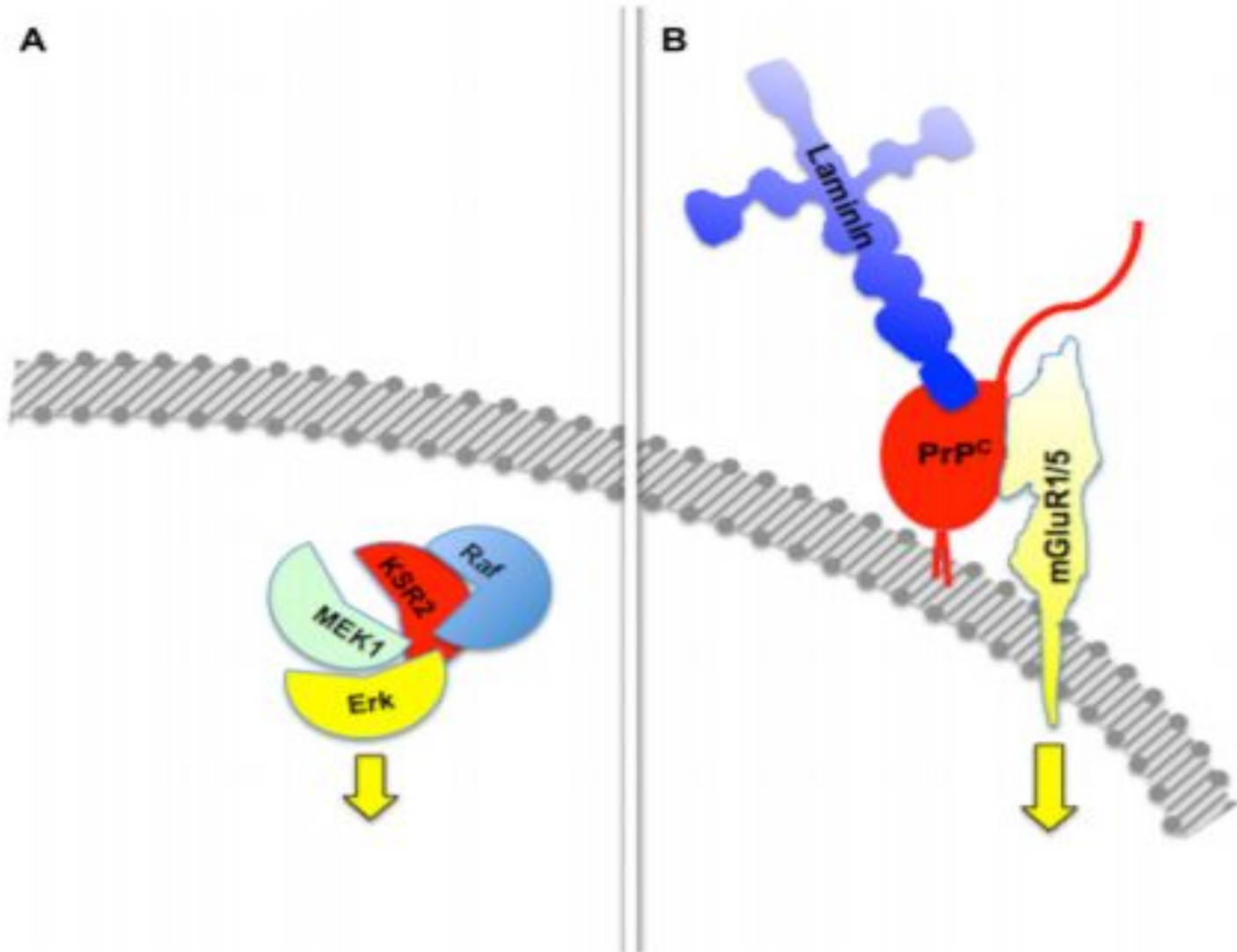
# Неясность в научном сообществе

- Передает амилоидный сигнал или все-таки нет?
- Участвует в продукции стволовых клеток или стимулирует их дифференцировку?
- Нейропротектор или стимулятор апоптоза?

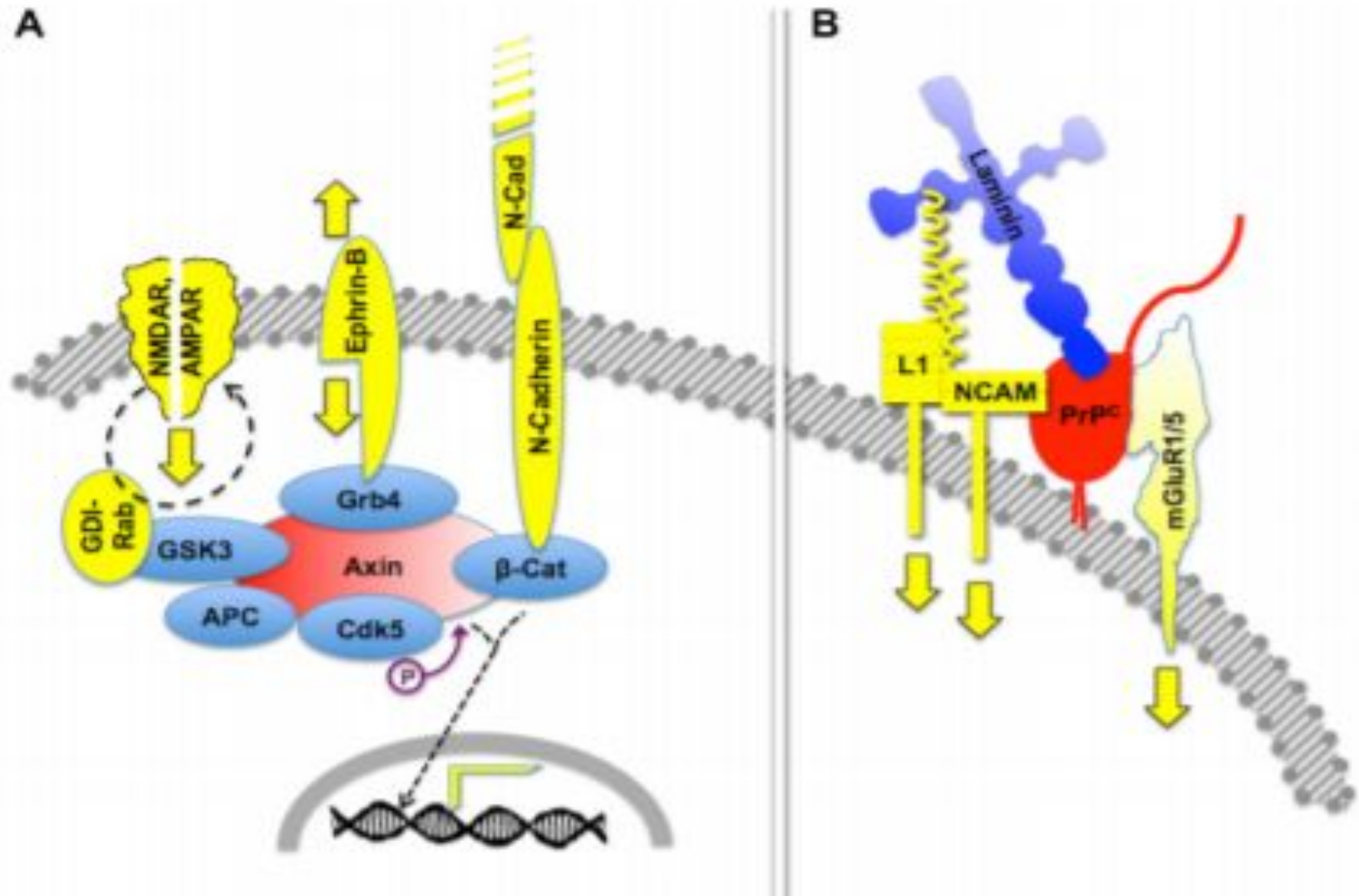
# Поиск Протеина X



# Функционально похож на каркасный белок

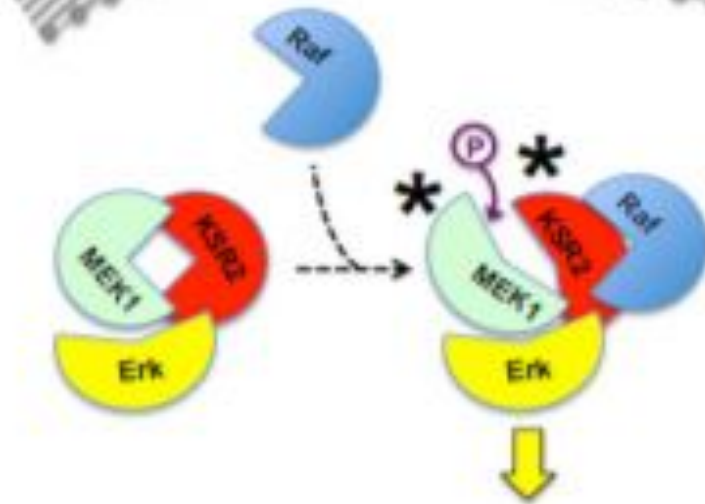


# Перекрестная связь сигнальных модулей

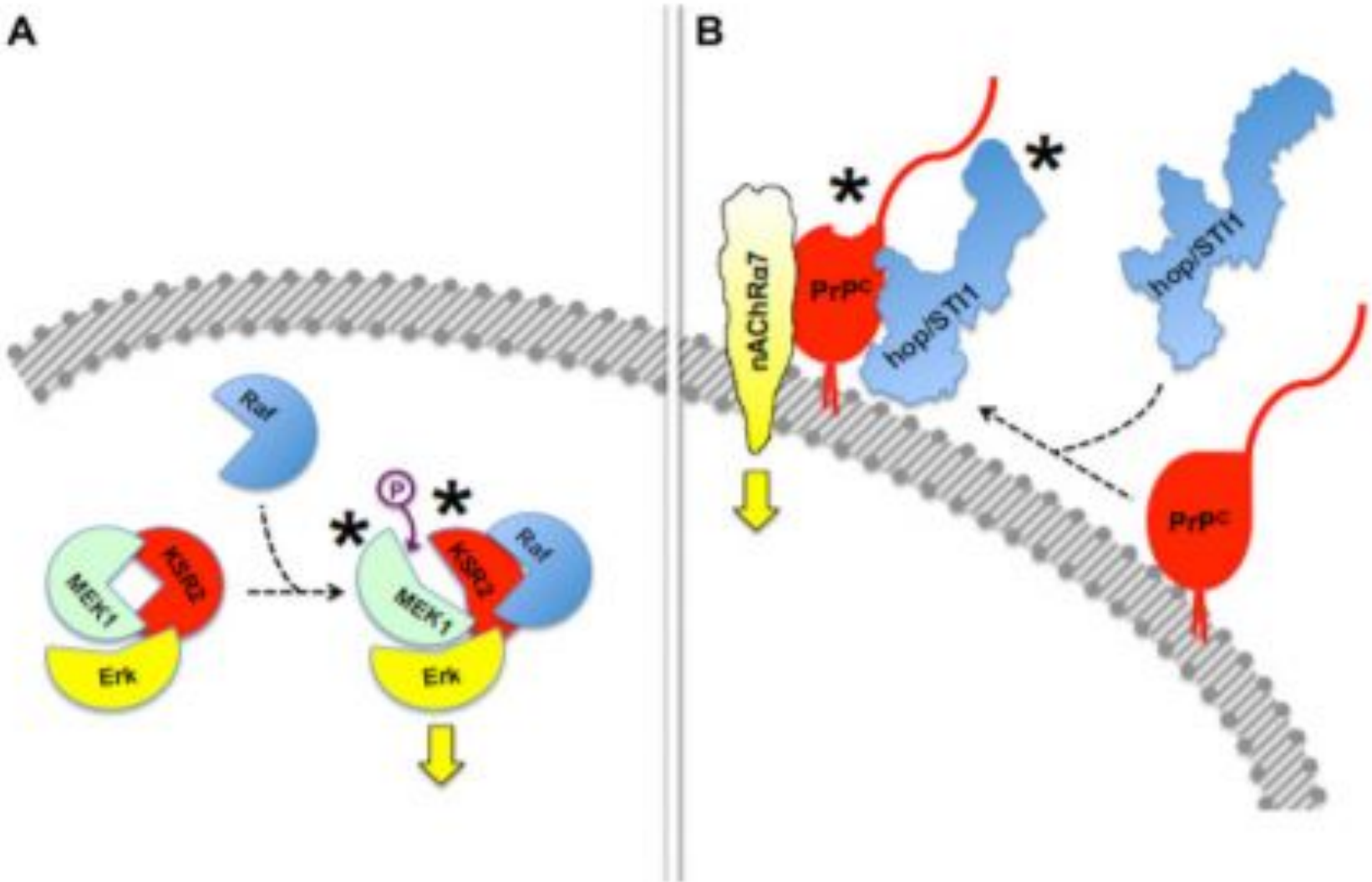


# Аллостерические свойства сигнальных модулей

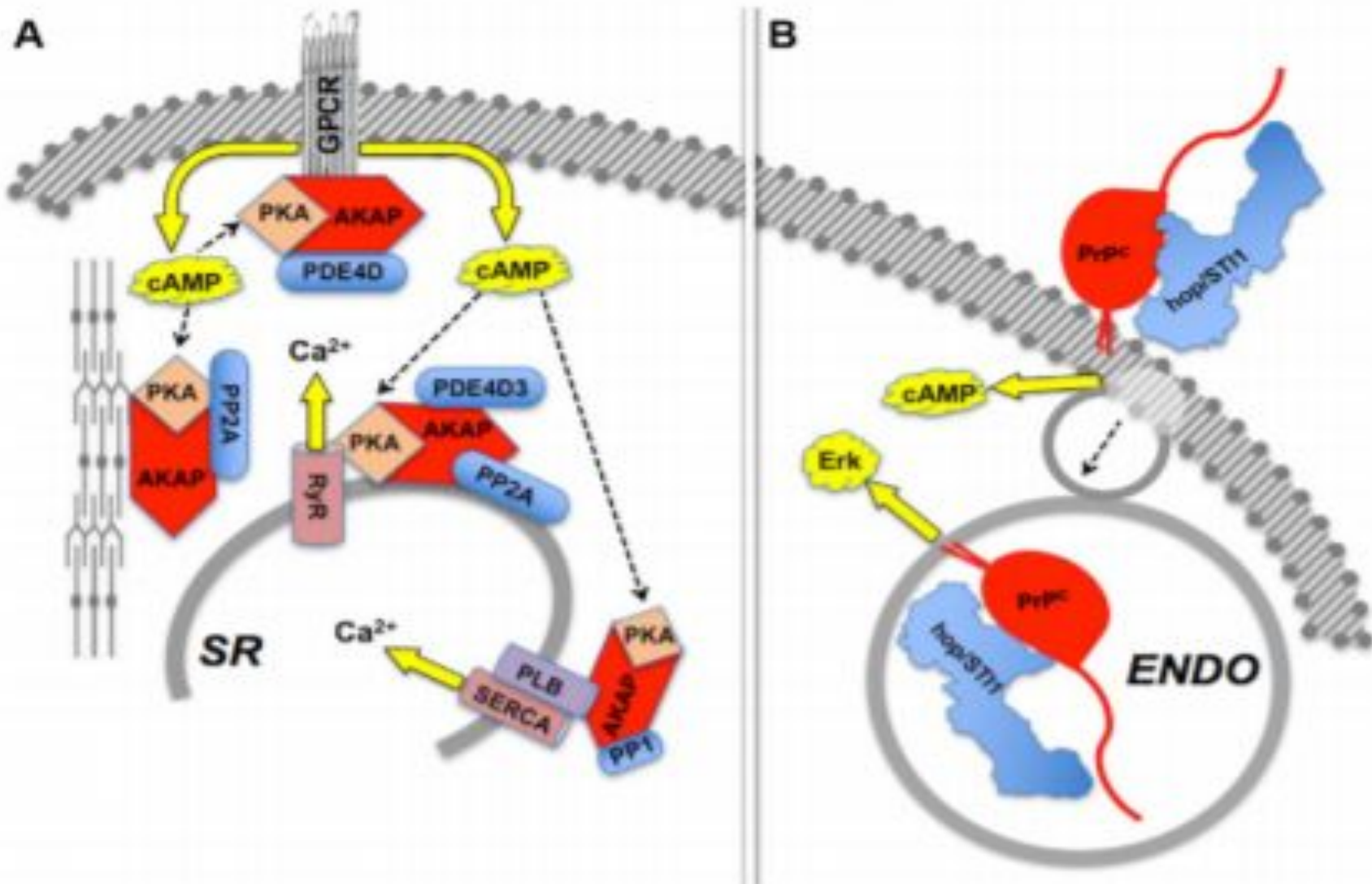
A



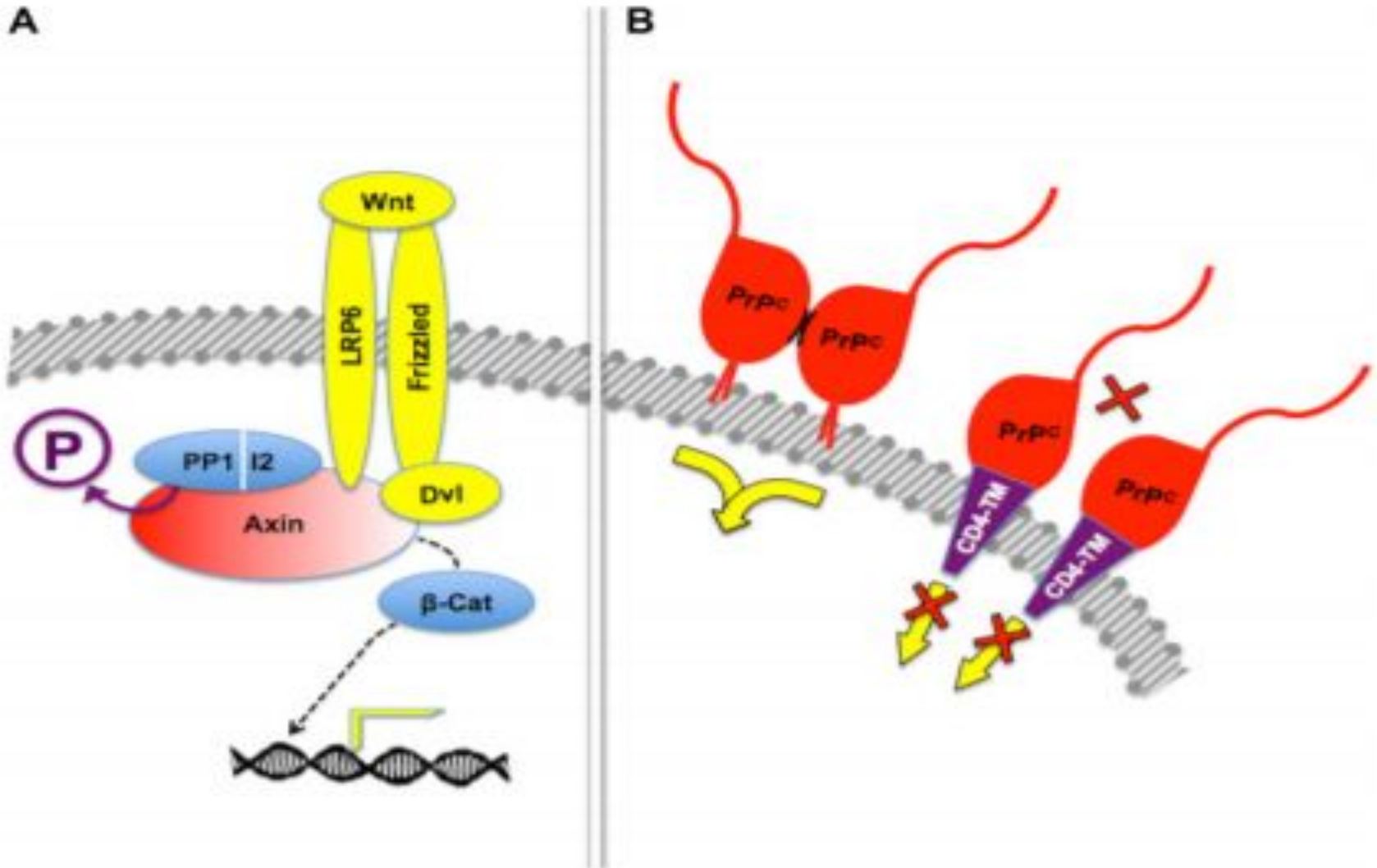
B



# Разделение каркасных сигнальных модулей



# Посттрансляционное регулирование каркасных белков



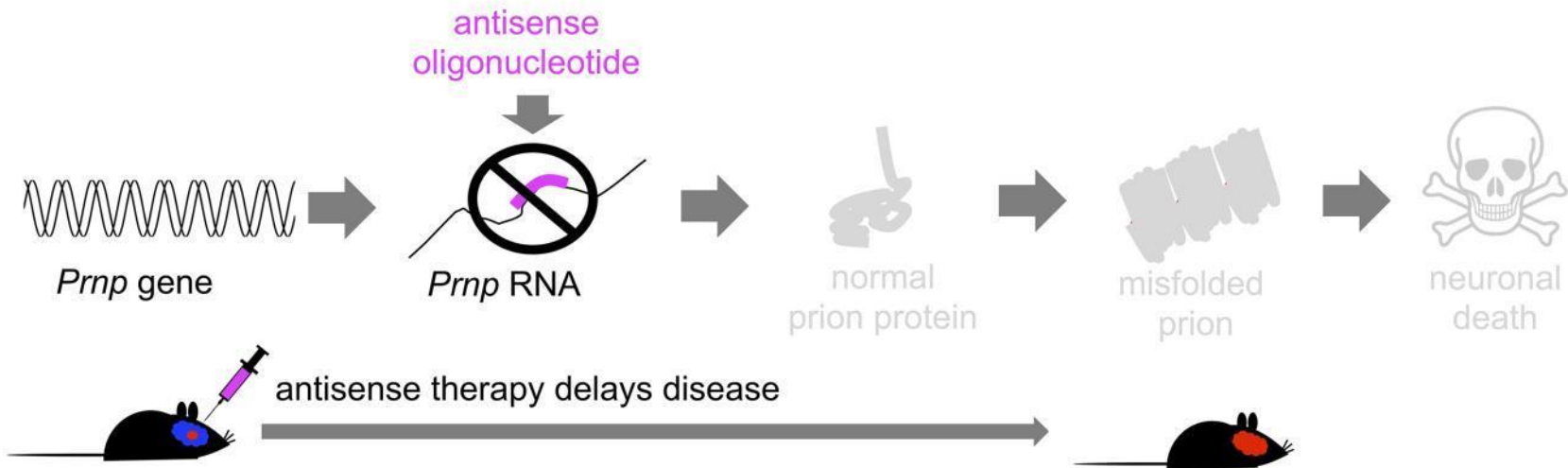
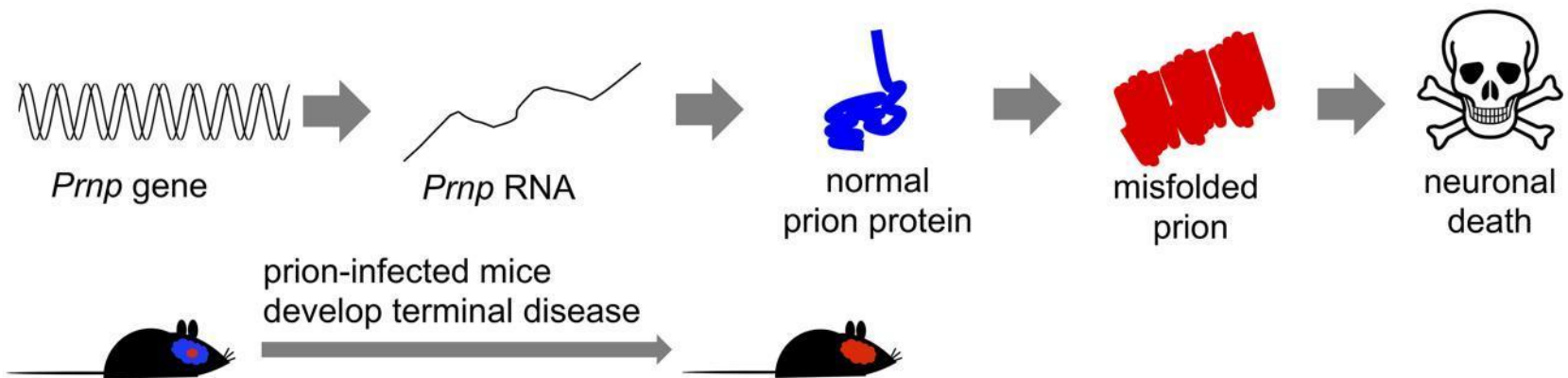


Прионные заболевания на данный момент неизлечимы.

Однако уже на сегодняшний день разработана Антисмысловая терапия, замедляющая на генном уровне рост прионного белка и тем самым достоверно повышает продолжительность жизни.



# Подавление мРНК



# Прионы будут побеждены!



# Список литературы:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28373833#>
- <https://advances.sciencemag.org/content/advances/2/7/e1600014.full.pdf>
- <https://insight.jci.org/articles/view/131175#sd>
- Aguzzi, A., Baumann, F., and Bremer, J. (2008). The prion's elusive reason for being. *Annu. Rev. Neurosci.* 31, 439–477. doi: 10.1146/annurev.neuro.31.060407.125620
- Alfaidy, N., Chauvet, S., Donadio-Andrei, S., Salomon, A., Saoudi, Y., Richaud, P., et al. (2013). Prion protein expression and functional importance in developmental angiogenesis: role in oxidative stress and copper homeostasis. *Antioxid. Redox Signal.* 18, 400–411. doi: 10.1089/ars.2012.4637
- **Покровский В.И., Киселёв О.И., Черкасский Б.Л., «Прионы и прионные болезни». М.: Изд-во РАМН, 2004, 381 с. (есть в читальном зале РГБ)**