A black and white photograph of a bronze statue of a man with a full beard and glasses, wearing a military-style coat with buttons and a medal on his chest. He is seated in a chair, looking slightly to the right.

Саратовский государственный медицинский
университет им. В.И. Разумовского

Прионные инфекции

Кафедра
микробиологии, вирусологии и
иммунологии



История исследований

Первые сведения о возникновении новой группы болезней человека и животных, которые имеют длительный период течения и прогрессирующую картину нейродегенеративных изменений были опубликованы в 18 веке в Англии и Германии. Примерно в это же время в странах с хорошо развитым скотоводством начали регистрировать необычную болезнь овец – скрепи, которая стала принимать массовый характер. Изучать эту патологию начал первым врач и ученый экспериментатор Сигурдссон. И уже в 1954г Сигурдссон, в результате большой напряженной работы, выделили группу медленных инфекций, поражающих нервную систему и приводящих к летальному исходу.

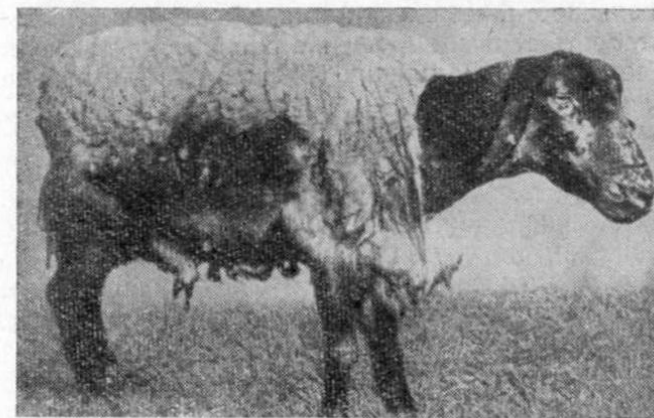


Рис. 1. Развитая стадия почесухи у овцы. Значительная потеря шерстного покрова, общая слабость, тупой взгляд, обвисание ушей.

История исследований

Параллельно вопросами возникновения и этиологии новых инфекций занимались Гайдушек и Зигас и в 1957г они стали свидетелями возникновения и распространения заболевания, которое возникло в племенах папуасов каннибалов, сохранивших традиции поедания головного мозга животных и умерших соплеменников, зараженного необычными белковыми частицами природа которых была неизвестна. В дальнейшем это заболевание назвали КУРУ – хохочущая смерть (тремор головы, рук, неконтролируемый смех, прыгающая походка). С тех пор стали интенсивно заниматься этой непонятной патологией, искать причину возникновения, изучать патогенез нейродегенеративных процессов, симптоматику.



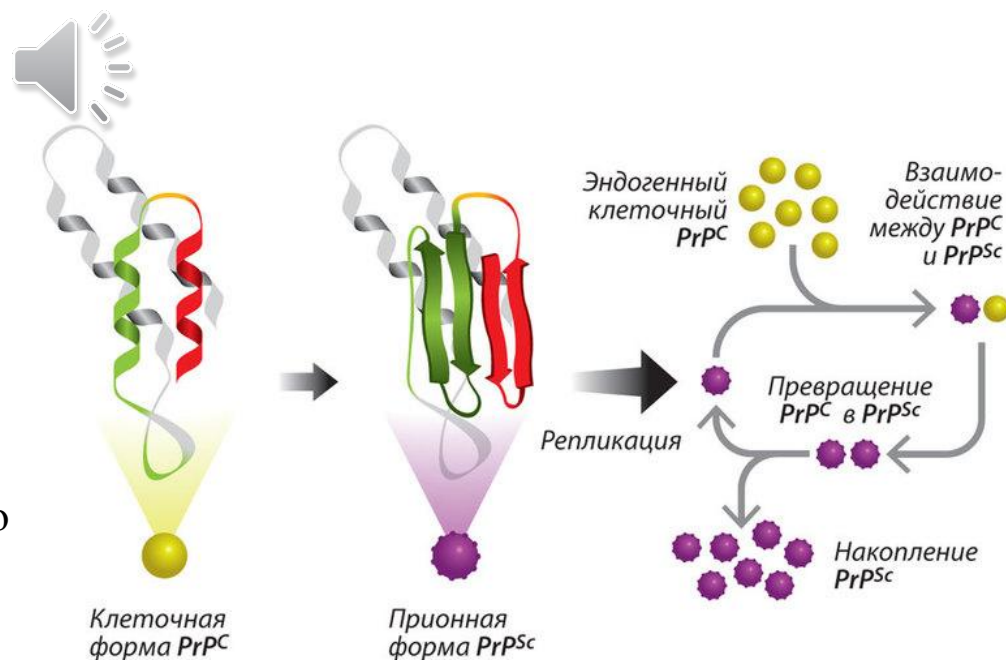
Этиология

В результате многочисленных поисков был выделен новый инфекционный агент – **ПРИОН**.

Прион - безнуклеарный белок, который может существовать в нормальной и инфекционной форме.

Результаты изучения белковых агентов, вызывающих медленные инфекции с прогредиентным течением - прионов, дали возможным выявить их основные свойства.

1. Они лишены НК – только белковая оболочка.
2. Они не способны размножаться на искусственных питательных средах.
3. Накапливаются в мозговой ткани в высоких концентрациях.
4. Способны первоначально репродуцироваться в селезенке и других органах ретикулоэндотелиальной системы, а затем мозговой ткани.
5. Характеризуются наличием генетического контроля чувствительности.



Этиология

Прионные белки – это инфекционные агенты, имеющие белковую природу (безнуклеарные), низкомолекулярные (молекулярная масса 27-30 кДа)

Обнаружены две формы существования прионного белка:

- нормальная неинфекционная клеточная форма – PrP^c
- изоформа (инфекционная) - PrP^{Sc}.

Нормальный прионный белок состоит из двух **альфа спиралей** и **короткого участка с бета – структурой**. Было

определено что он содержит

30% альфа спиралей и

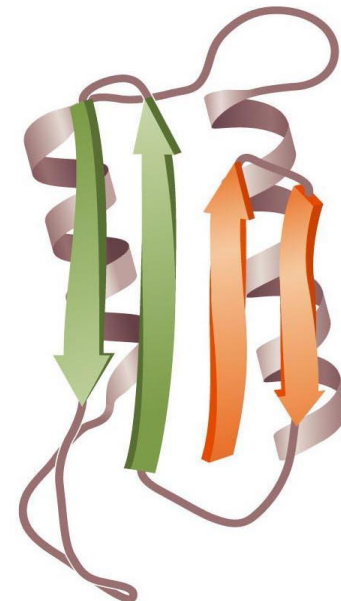
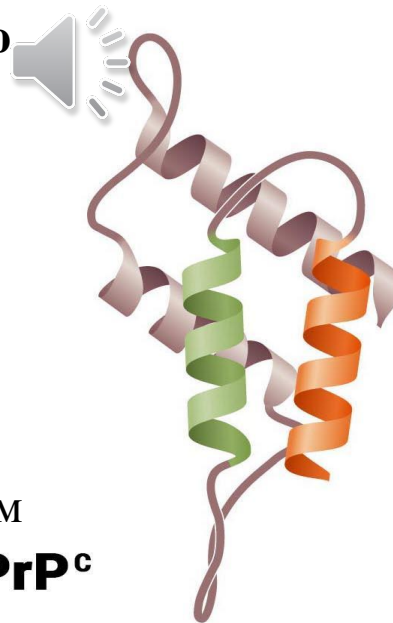
3% бета – структур. Тогда

как инфекционная форма

PrP^{Sc} отличается от нормальной

клеточной повышенным содержанием

бета-структуры (до 43).



Этиопатогенез

Была сформулирована прионная концепция:

1. Превращение белка из нормальной формы – PrP^c в инфекционную PrP^{Sc} происходит путем **конформационного перехода**;

2. **Конформационный переход может происходить несколькими путям:**

А) **СПОНТАННО**, вызывая спорадические формы инфекционных болезней;

б) при поступлении в организм **ЭКЗОГЕННО -изоформы** – возникает приобретенная форма прионных болезней;

в) переход может произойти **ПРИ МУТАЦИИ В ГЕНЕ PRNP**, которые способствуют образованию

PrP^{Sc} из PrP^c- так возникают

наследственные формы прионных заболеваний.

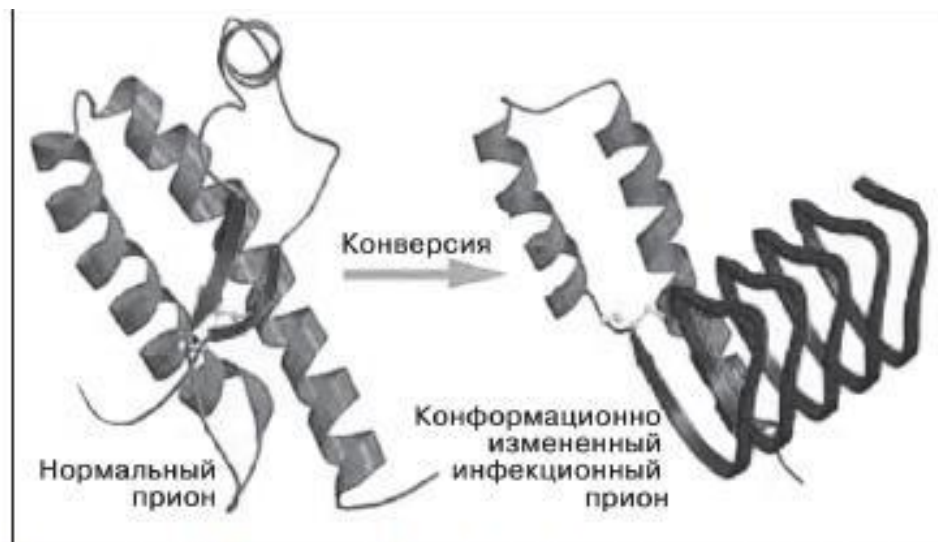


Рисунок 1. Превращение нормального прионного белка в модифицированную изоформу

ПЕРВИЧНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПРИОНОВ

Нервные клетки нашего организма постоянно синтезируют **нормальный прионный белок**. В норме PrP^{Sc} синтезируется в **эндоплазматической сети**, далее проходит и скапливается в **пластинчатом комплексе аппарата Гольджи** и с секреторными пузырьками транспортируется к наружной поверхности клетки. Далее они встраиваются в мембрану (мембранный прионный белок). Синтезированный PrP^{Sc} переносится по аксону.



PrP^{Sc} (инфекционный прионный белок) **первично аккумуляруется в клетках, скапливается в цитоплазматических пузырьках, а затем выходит из них во внеклеточное пространство**, где принимает участие в формировании амилоидных бляшек и откладывается в синапсах коры головного мозга и мозжечка, что лежит в основе возникновения глубоких неврологических дефектов.

ФУНКЦИИ ПРИОНОВ

Функции прионового белка изучены еще недостаточно. В настоящее время известно, что он функционирует в двух формах: **связанной с мембранной и секретируемой.**

Установлено, что **нормальный прионный белок:**

- играет важную роль в выживании клеток Пуркинье – это крупные клетки, имеющиеся в большом количестве в коре мозжечка;



- участвует в передаче нервных импульсов;

- играет важную роль в поддержании «циркадианных» ритмов, регулирует суточные циклы активности и покоя;

- вовлекается в процессы регуляции внутриклеточного кальция в нейронах;

- выполняет функции трофического фактора для популяций нейронов.

Генетический контроль

В настоящее время выделен и идентифицирован ген, который кодирует прионный белок – PRNP, он расположен на коротком плече 20 хромосомы. Высокий уровень экспрессии этого гена можно обнаружить в нейронах. В клетках других тканей уровень его экспрессии значительно ниже.

Ген кодирующий прионный белок, находится не в составе приона, а в клетке. При проникновении в организм в виде изоформы, он дерепрессирует ген, кодирующий синтез приона, что приводит к накоплению инфекционных молекул в клетке.

Особь, лишенная гена – PRNP, не заражается прионами и не подвержена прионным инфекциям. С другой стороны, увеличение экспрессии гена способствует возникновению прионной инфекции.