

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ –
МСХА имени К.А. ТИМИРЯЗЕВА
(ФГБОУ ВО РГАУ - МСХА имени К.А. Тимирязева)

Факультет зоотехнии и биологии
Кафедра зоологии

Прионы

Выполнила:
Студентка 405 группы
Факультета зоотехнии
и биологии
Ларионова М.К.

Москва, 2017

Признаки медленных инфекций:

- необычно продолжительный (месяцы и годы) инкубационный период;
- медленно прогрессирующий характер течения;
- необычность поражения органов и тканей;
- неизбежность смертельного исхода.

Трансмиссивные губкообразные энцефалопатии (ТГЭ)

- Особая группа медленных инфекций человека и животных, патоморфология которых весьма существенно отличалась выраженным своеобразием, проявляющимся только в поражении центральной нервной системы, где на основе первично-дегенеративных процессов (без признаков воспаления) развивается характерная картина формирования так называемого губкообразного состояния (status spongiosus) серого и/или белого вещества головного, а иногда и спинного мозга, что может сопровождаться образованием амилоидных бляшек и выраженным глиозом .
- На протяжении нескольких десятилетий все попытки обнаружить возбудителей ТГЭ заканчивались неудачей, хотя инфекционная природа их была точно доказана многочисленными опытами передачи заболеваний различным.

Свойства возбудителя ТГЭ

- 1) способен проходить через бактериальные фильтры с диаметром пор от 25 до 100 нм;
- 2) не способен размножаться на искусственных питательных средах;
- 3) воспроизводит феномен титрования (вызывает гибель зараженных животных при высоких значениях инфицирующей дозы для 50% животных - ИД₅₀);
- 4) накапливается до титров 10^5 - 10^{11} ИД₅₀ на 1 г мозговой ткани;
- 5) способен первоначально репродуцироваться в селезенке и других органах ретикулоэндотелиальной системы, а затем в мозговой ткани;
- 6) способен к адаптации к новому хозяину, что нередко сопровождается укорочением инкубационного периода;
- 7) характеризуется наличием генетического контроля чувствительности некоторых хозяев (например, у овец и мышей для возбудителя скрепи);
- 8) имеет специфический (для конкретного штамма) круг хозяев;
- 9) может изменять патогенность и вирулентность для различного круга хозяев;
- 10) может селекционироваться из штаммов дикого типа;
- 11) характеризуется возможностью воспроизведения феномена интерференции (например, медленно репродуцирующегося штамма возбудителя скрепи с быстро репродуцирующимся штаммом в организме мышей);
- 12) обладает способностью к персистенции в культуре клеток, полученных из органов и тканей зараженного организма.

Прионы

Американский биохимик Стенли Прузинер (S. Prusiner), используя новые подходы к накоплению и очистке инфекционного начала в мозговой ткани зараженных агентом скрепи хомяков, показал, что возбудителем наиболее распространенной в природе ТГЭ - скрепи (заболевание, которое в природе встречается среди овец и коз) является безнуклеиновый низкомолекулярный (27-30 кДа) белок. S. Prusiner назвал его "инфекционный прионный белок", а в качестве инфекционной единицы предложил наименование "прион". Термин "прион" образован как анаграмма английских слов "белковая инфекционная (частица)" - "proteinaceous infectious (particles)". Прион, как инфекционная единица, состоит из молекул инфекционного прионного белка.

(<http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1180872&s=260000441>)

Формы прионного белка

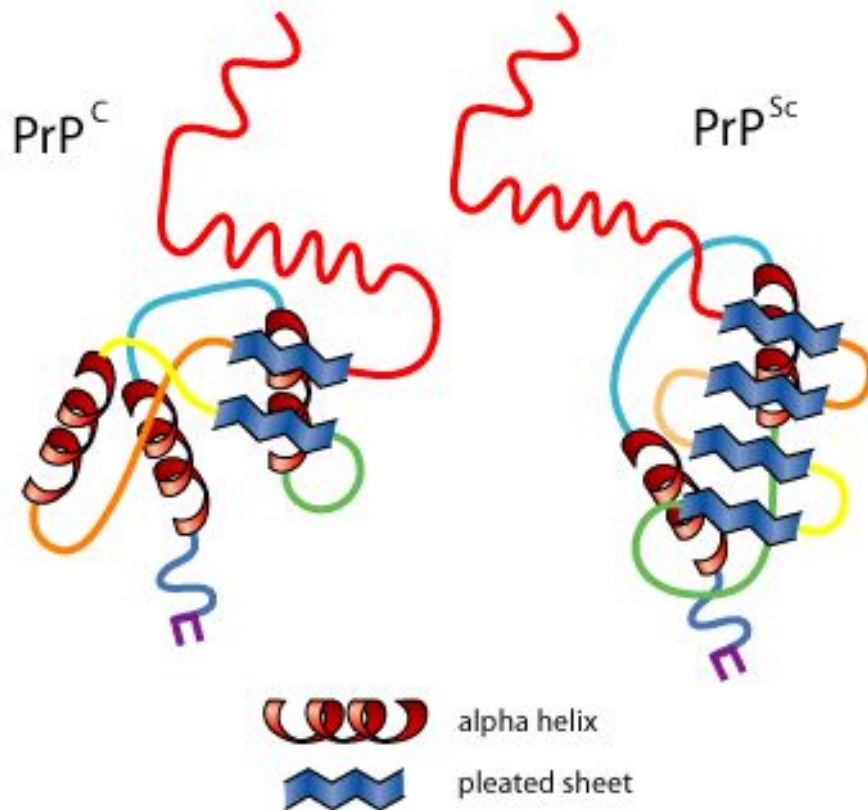
Прионный белок может существовать в двух формах. Его нормальная или клеточная форма, обозначенная как PrP^{C} , обнаруживается в организме всех млекопитающих, включая и человека. Ген, кодирующий синтез PrP^{C} , расположен в коротком плече хромосомы 20 у человека и хромосомы 2 - у мыши. Ген является высококонсервативным и очень высокие уровни его экспрессии обнаруживаются в нейронах, где концентрация иРНК для PrP^{C} примерно в 50 раз выше, чем в глии. Более низкие уровни экспрессии гена можно обнаружить и в других тканях. PrP -ген регулируется в процессе развития и поддерживает устойчивую экспрессию во время всей жизни организма.

Нормальный прионный белок PrP^{C} очень важен для жизнедеятельности организма: он участвует в передаче нервных импульсов, играет определяющую роль в поддержании циркадианных ритмов, регулируя суточные циклы активности и покоя в клетках, органах и в организме в целом.

В организме людей и животных, страдающих прионными заболеваниями, прионный белок обнаруживается в другой форме, обозначаемой как PrP^{Sc} . Подобная аббревиатура обусловлена тем, что природным резервуаром инфекционной формы прионов служат овцы и козы, у которых спонтанно может развиваться уже упомянутое выше заболевание под названием "скрепи" (Scrapie).

(<http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1180872&s=260000441>)

Структура нормального и прионного белка



(<http://www.scq.ubc.ca/prions-infectious-proteins-responsible-for-mad-cow-disease/>)

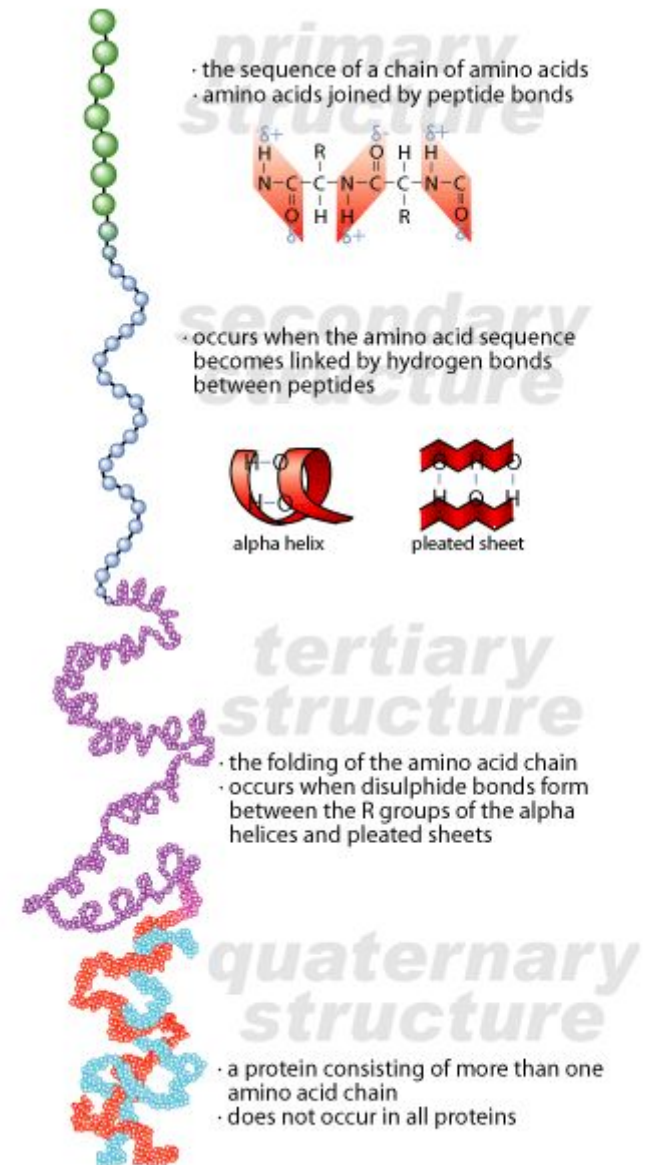
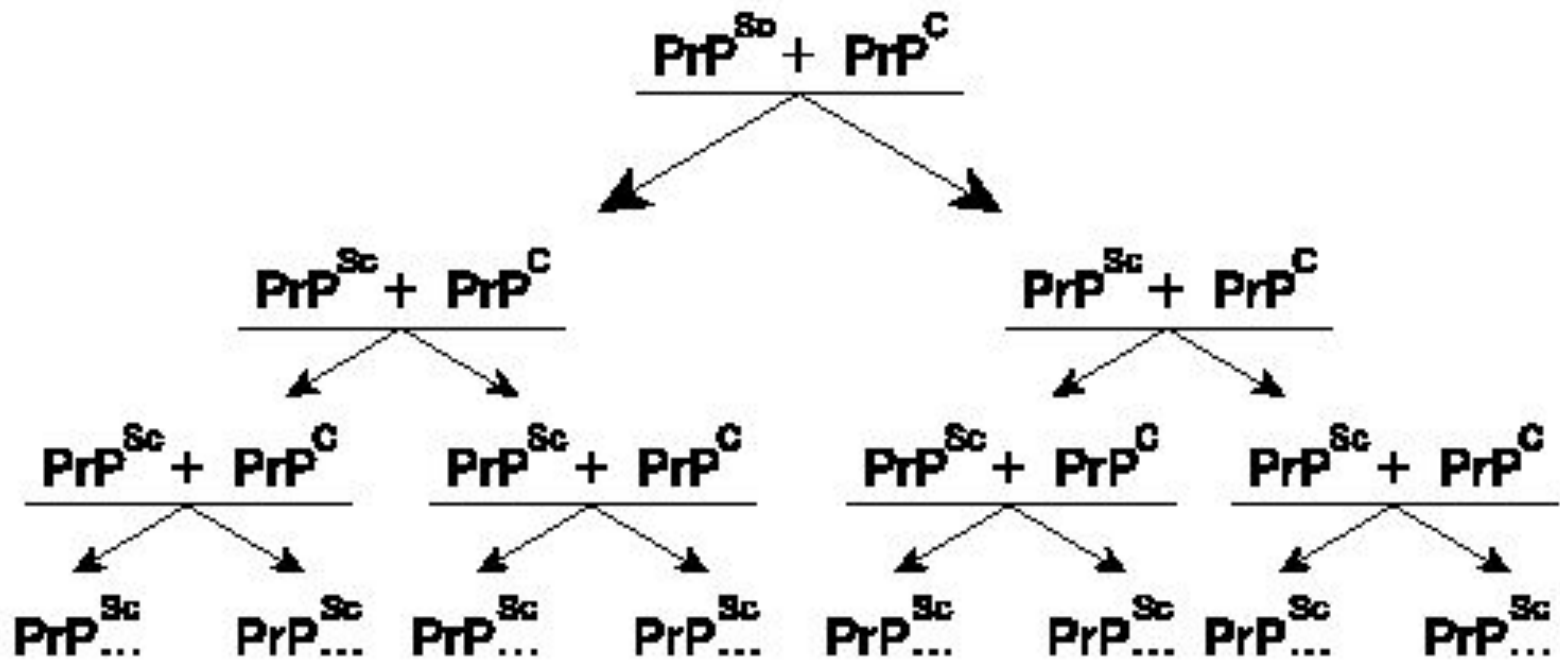


Схема процесса накопления молекул инфекционного прионного белка



Конверсия PrP^{C} в PrP^{Sc} представляет собой посттрансляционный процесс, включающий глубокое конформационное изменение, которое и является фундаментальным событием, лежащим в основе размножения инфекционных прионов. Помимо приобретенной прионным белком инфекционности, другими его принципиальными отличиями от нормальной (клеточной) изоформы оказываются: высокая устойчивость к нагреванию, ультрафиолетовому свету, проникающей радиации и переваривающему действию протеазы К.

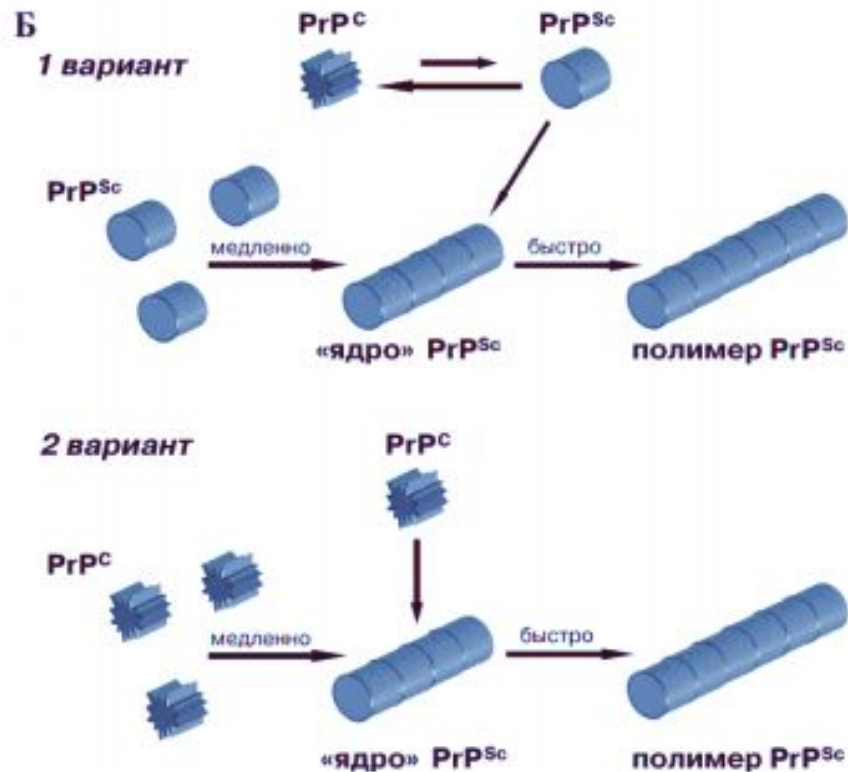
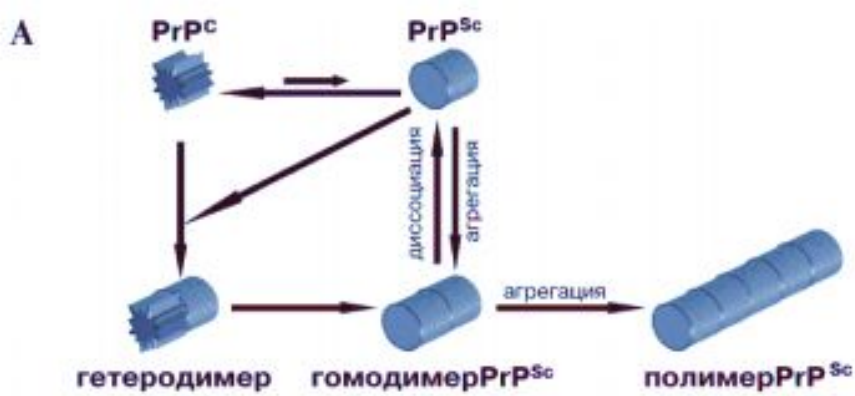


Рис. 1. Модели прионного перехода.

А – гетеродимерная модель.

Б – два варианта полимеризационной модели. Образование «ядра» PrP^{Sc} происходит медленно, процесс полимеризации – быстро.

Конформационный переход

Приобретение инфекционных свойств белком PrP связано с конформационным переходом, при котором происходит образование β -складчатого слоя.

Конформационный переход может происходить спонтанно, приводя к спорадическим формам прионных болезней. Он может быть вызван поступлением в организм патологической формы PrP^{Sc} извне (приобретённые формы) или мутациями в гене Prnp, способствующими образованию PrP^{Sc} из PrP^C (наследственные формы).

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 норки	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

Прионы у низших эукариот

Открытие прионов у дрожжей и *P. anserina* расширило наши представления о прионах. Оказалось, что прионы не только являются инфекционными агентами, но представляют собой общебиологическое явление. У низших эукариот феномен прионов лежит в основе эпигенетической наследственности и регуляции экспрессии генов на посттрансляционном уровне. Наличие или отсутствие детерминанта [*PSI*⁺] у дрожжей *S. cerevisiae* может обеспечивать адаптивные преимущества в меняющихся условиях среды, например, наличие [*PSI*⁺] ингибирует рост в присутствии некоторых источников азота у одних штаммов, но позволяет клеткам других штаммов расти на галактозе [157]. Кроме того, наличие приона [*PSI*⁺] повышает устойчивость клеток к тепловому шоку [58]. Прионный механизм имеет потенциально полезные отличия по сравнению с механизмами генетической изменчивости. Переход белков в прионное состояние может происходить с более высокой частотой, чем возникновение мутаций, причем степень выраженности прионного фенотипа может зависеть от варианта приона. Обратный переход из прионного состояния в неприонное тоже происходит чаще, чем реверсии за счет мутаций, поскольку клетки с прионным фенотипом сохраняют информацию об исходном состоянии белка. Это особенно важно для адаптивной лабильности популяции, когда в ответ на изменение условий окружающей среды, скорее, требуется временная коррекция фенотипа, чем постоянное его изменение.

Список источников

- Прионы — новый класс возбудителей инфекционных заболеваний, В. А. Зуев, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН, Москва // АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ, 1999-N10, стр. 33-38.
(<http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1180872&s=260000441>)
- PRIONS: INFECTIOUS PROTEINS RESPONSIBLE FOR MAD COW DISEASE
by MEGANSIMMER // THE SCIENCE CREATIVE QUARTERLY, August 2003
(<http://www.scq.ubc.ca/prions-infectious-proteins-responsible-for-mad-cow-disease/>)
- Прионы // Успехи биологической химии, т. 46, 2006, с. 3-423
(<http://www.inbi.ras.ru/ubkh/46/shkundina.pdf>)

Спасибо за внимание!