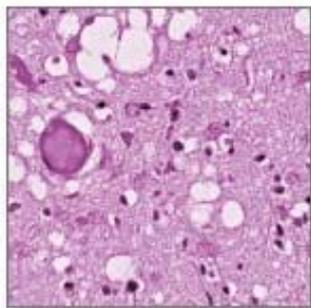


ПРИОНЫ



Изменения в головном мозге

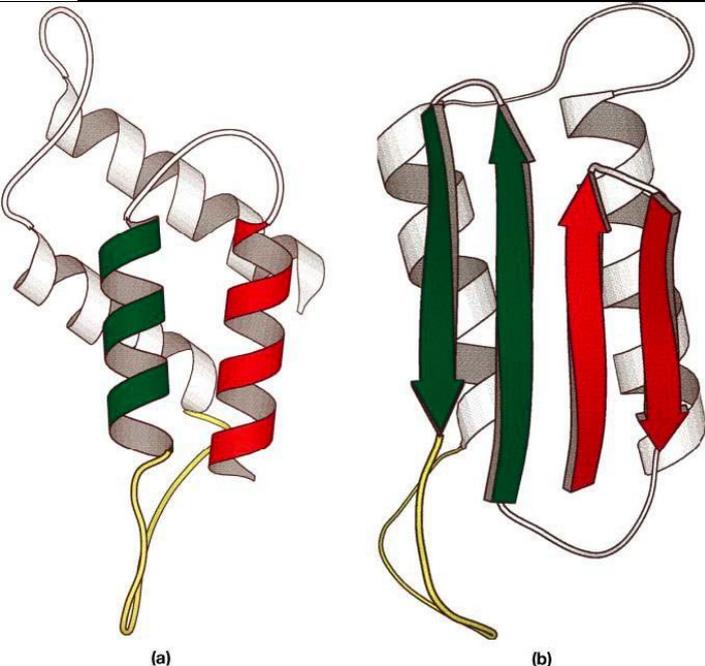


■ ТГЭ –
трансмиссивные
губкообразные
энцефалопатии,
особый класс
нейродегенерат
ивных
заболеваний,
встречающихся у
человека и
животных.

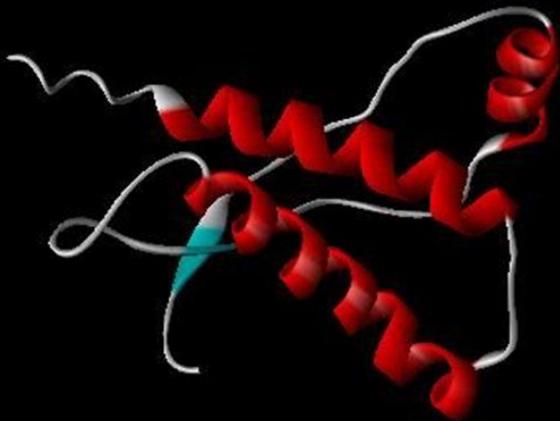
- Инфекционный агент: **изоформа хозяйского белка**, без участия молекул ДНК и РНК. = **ПРИОН** (proteinaceous infectious agent)
- 1990 г. в Англии эпизоотия губкообразной энцефалопатии среди КРС (бешенство коров)
- Зафиксированы случаи неизвестной формы БКЯ среди молодых людей (=новый вариант БКЯ)

ТГЭ и белок приона

- Ген нормального белка находится в геноме всех млекопитающих, цыплят, черепаха, рыб, плодовых мушек (ген **PRNP**, продуктом экспрессии которого является нормальный белок **PrP^c**)
- Участвует в **нейротрансмиссии**
- активность как у **супероксиддисмутазы** (резистентность к окислительному стрессу)
- Участие в **образовании ионных каналов** (регуляция потока Ca^{2+} через клеточную мембрану)



- Возникновение болезни: изменение пространственной структуры **белка PrPc** (посттрансляционная модификация)
- Инфекционный агент: изоформа нормального белка PrPc – **PrPsc**
- **АК последовательность** нормального и измененного белка **идентичны**
- Конформация приводит к изменению физических свойств белка: нерастворимость в детергентах, устойчивость к ионизирующему облучению, УФ, ограниченный протеолиз (до протеазарезистентного фрагмента)





Белковая гипотеза

- Конформационный переход является автокаталитическим процессом
- 

Нейроинвазия

- Оральное, внутрибрюшинное, внутримозговое заражение
- Резервуар для репликации и накопления прионов: лимфоретикулярная система, симпатическая НС
- Транспорт в ЦНС

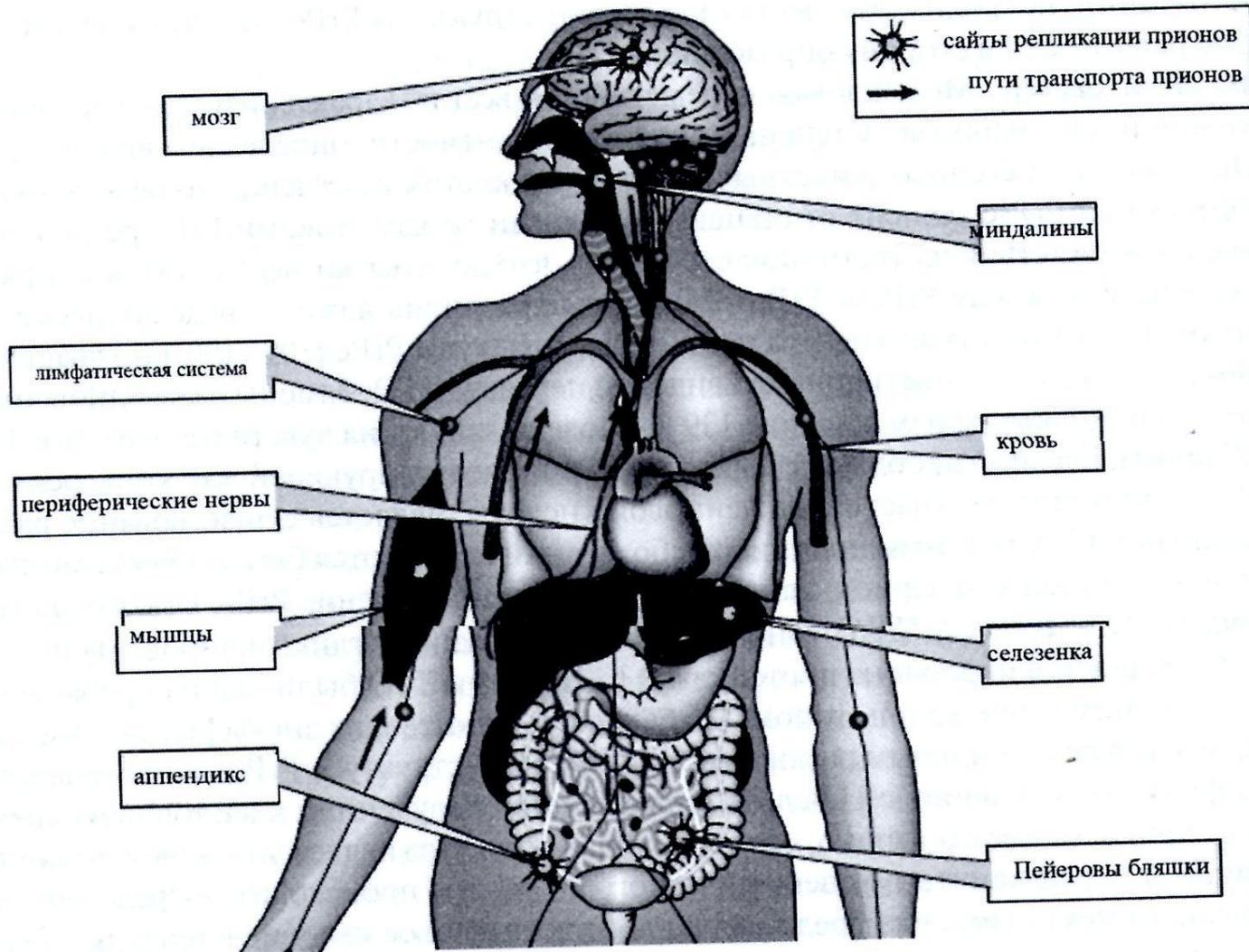


Рис. 2.23. Органы и ткани человека, вовлеченные в распространение прионов. При оральном заражении прионы через ЖКТ попадают в кровь и лимфу. После репликации в селезенке, аппендиксе, миндалинах и других лимфоидных тканях прионы транспортируются в мозг по периферическим нервам [5]

Формы прионных болезней

- спорадическая
- наследственная
- инфекционная

- **Общие черты:** быстро прогрессирующая деменция, cerebellar ataxia, 100% летальный исход

Микроскопически :

- Губкообразная дегенерация нейронов ГМ, астроцитоз, глиоз

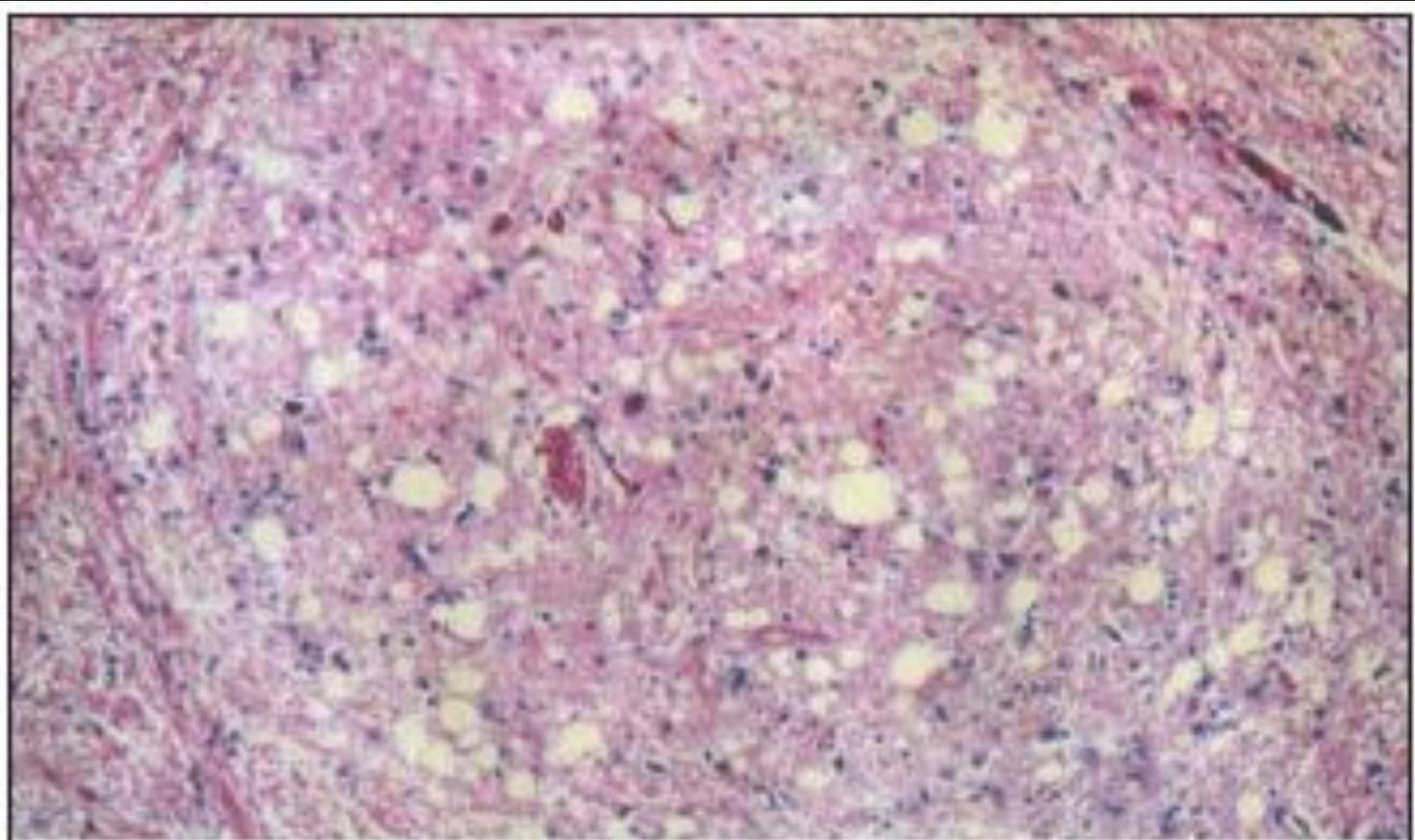


Рис. 1. Гистологический срез головного мозга мужчины, погибшего от куру

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

Таблица 1. Ятрогенные случаи болезни Крейтцфельда – Якоба

Источник заражения	Число случаев
Гормон роста (соматотропин)	94
Гонадотропный гормон	4
Твердая мозговая оболочка	69
Роговица (пересадка)	3
Печень (пересадка)	1
Нейрохирургический инструментарий	4
Электроды для стереозлектроэнцефалографии	2

Куру («дрожь»)

Обнаружена среди туземцев народности форе на о. Новая Гвинея

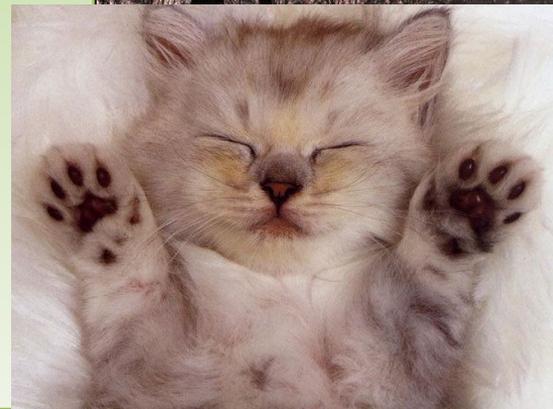
Передается пищевым путем при поедании трупов умерших людей, особенно мозга (ритуальный каннибализм)

Инкуб. период: 5-30 лет
Гибель через 1-2 года



У ЖИВОТНЫХ:

- скрепи: у овец (заражение генетически предрасположенных особей)
- Губкообразная энцефалопатия КРС (через пищевые добавки, мясокостную муку)
- Трансмиссивная энцефалопатия норок (через корм от овец, коров; на основе мяса)
- Болезнь хронического истощения (олени, ослы, лоси): неизвестный путь передачи
- Губкообразная энцефалопатия кошек: потребление инфицированной говядины или мясокостной муки
- Экзотическая энцефалопатия копытных (антилоп): через мясокостную муку в зоопарках



Диагностика

- Заражение лабораторных животных
- Количественный метод: заражение культуры клеток мышинной нейробластомы N2a
- Биопсия гланд (ГЭК, нвБКЯ)
- Определение PrP^{sc} в тканях ЦНС :
флюоресцентная, корреляционная,
инфракрасная спектроскопия
- на стадии разработки: проточная цитометрия, капиллярный электрофорез, ПЦР, сопряженная с иммунологическими методами, методы конверсии рекомбинантного PrP^c в его патологическую изоформу *in vitro*