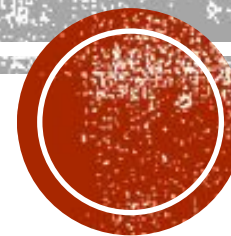


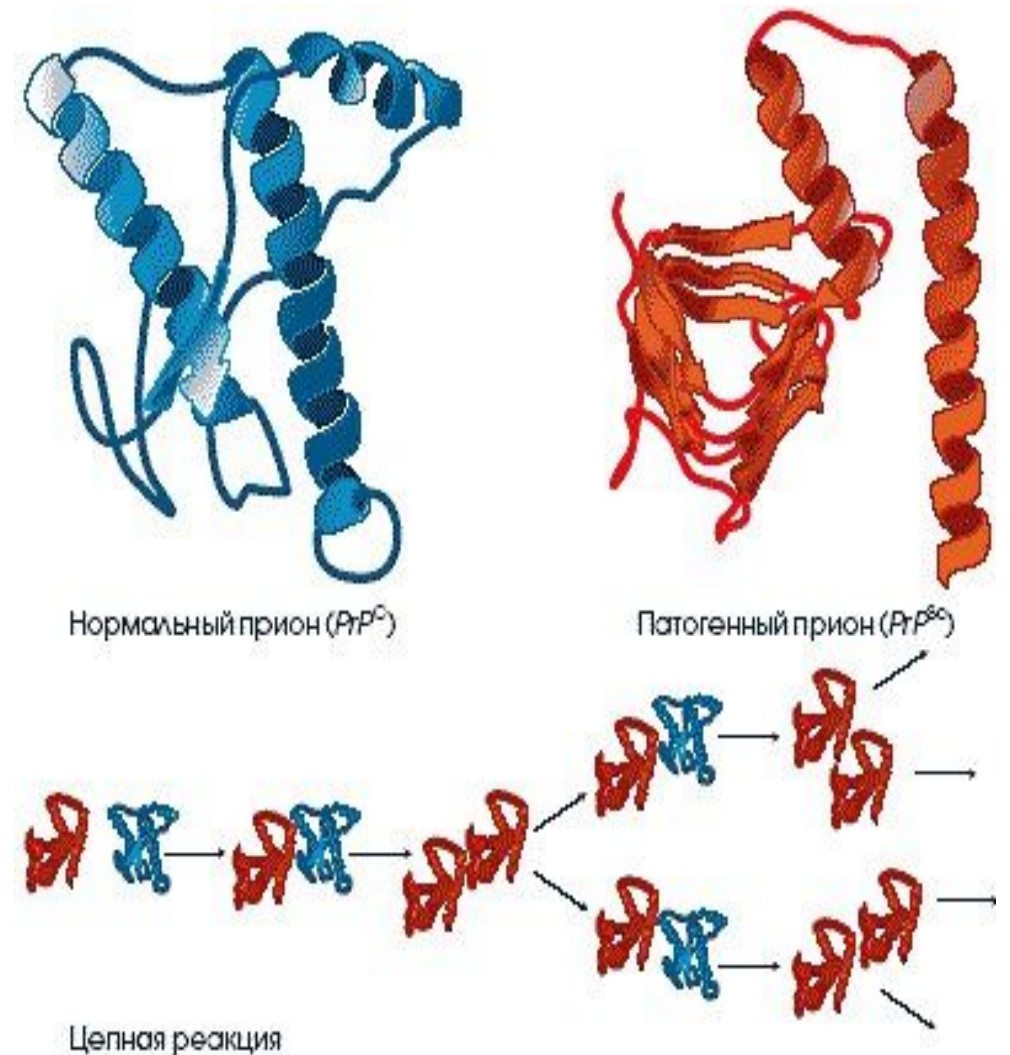
ПРИОНЫ.

Презентация Кручинина Артема 105 группа агрофак.



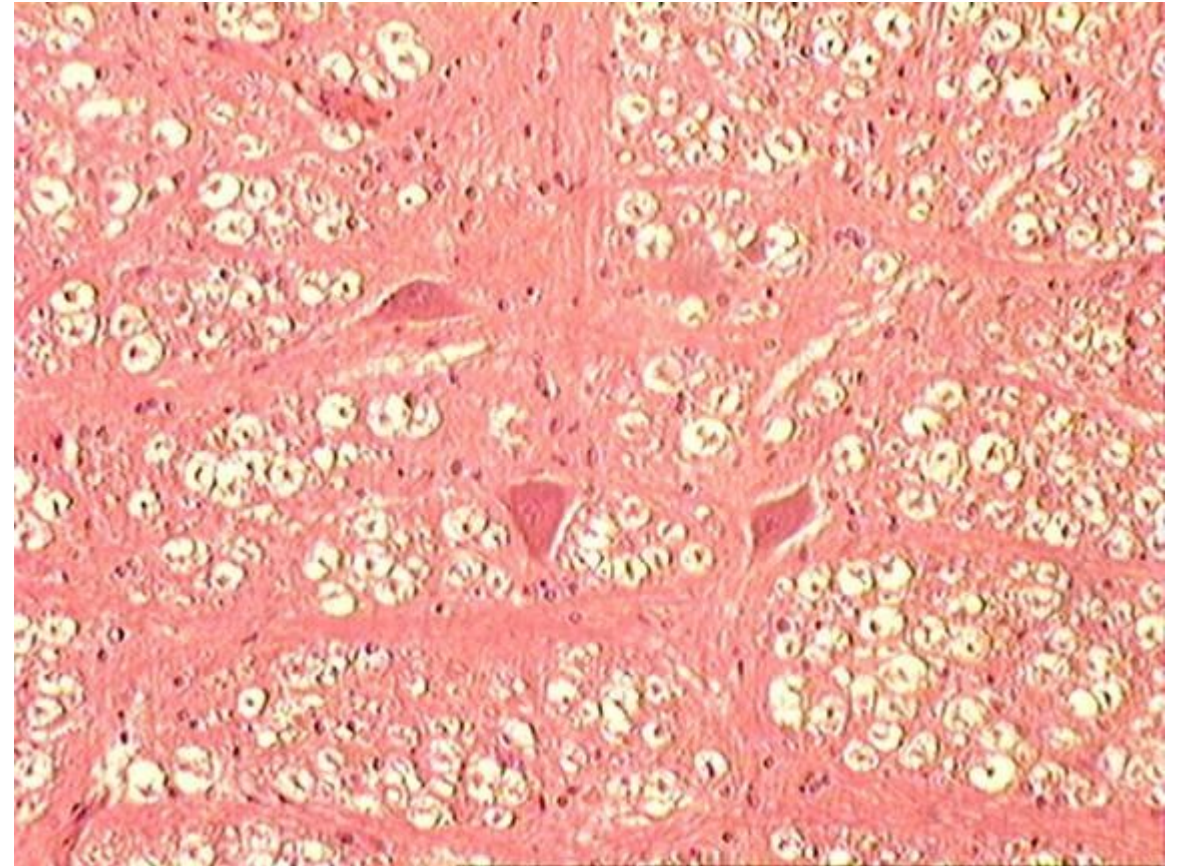
ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Прионы (Proteinaceous Infection particle)- белковые частицы обладающие инфекционным св-вами. Белок PrP кодируется геном PRNP Низкомолекулярные белки, имеющие вид фибрилл. Термин "прион" появился в связи с исследованием ряда нейродегенеративных заболеваний . Объяснение столь медленного хода исследований заключалось в необычном способе возникновения этих болезней: они могут возникать спонтанно и в то же время могут и наследоваться и передаваться инфекционным путем.



ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ

- С XVIII в накапливаются разные сведения о губчатых энцефалопатиях у людей и у домашних животных.
- В 1957г в Новой Гвинее Д.К.Гайдушек открыл болезнь «куру».
- В 1967 была предложена так называемая "белковая" гипотеза, согласно которой инфекционный агент, вызывающий эти заболевания и получивший позже название "прион", представляет собой обычный клеточный белок, принявший особое конформационное состояние.
- Прионы открыты С.Прузинером в 1984г; в 1980-х гг. в геномах некоторых млекопитающих, считая человека, были обнаружены гены ,кодирующие белок, гомологичный прионам, но инфекционный механизм был пока не выяснен.



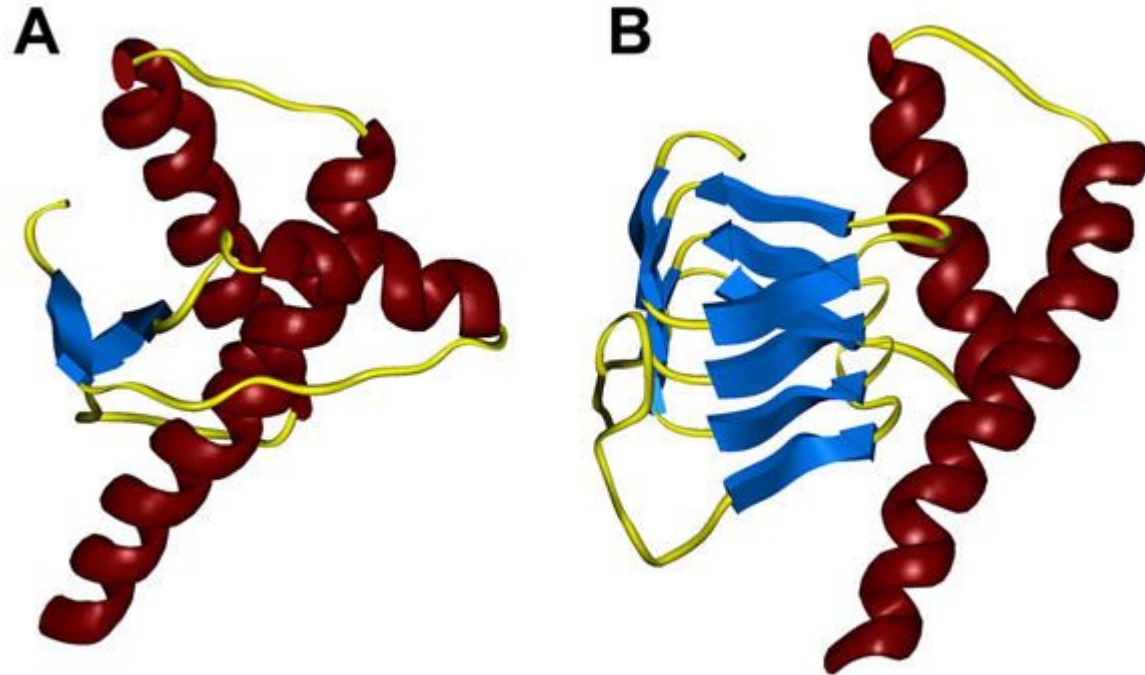
Губчатая энцефалопатия крупного рогатого скота.

http://www.vetlib.ru/infection_bolezni/page,3,233-gubkoobraznaya-yencefalopatiya-kрупного-ogatogo.html

МЕХАНИЗМ

ИНФИЦИРОВАНИЯ

- Прионная изоформа белка отличается от клеточной только по вторичной структуре, она имеет в основном бета-складчатую структуру, а клеточная форма - в основном альфа-спиральную [Тер-Аванесян 1999г.]. Это верно, как для белка млекопитающих PrP, так и для всех остальных найденных прионов.
- Прионная форма PrP получила название PrP^{Sc} (от болезни scrapie). Она представляет собой особую изоформу нормального клеточного белка PrP - PrP^C - которая отличается плохой растворимостью в детергентах (поверхностно-активные вещества; в медицине используются в качестве моющих и дезинфицирующих средств), в т.ч. устойчивостью к действию протеаз, а также склонностью к агрегации.

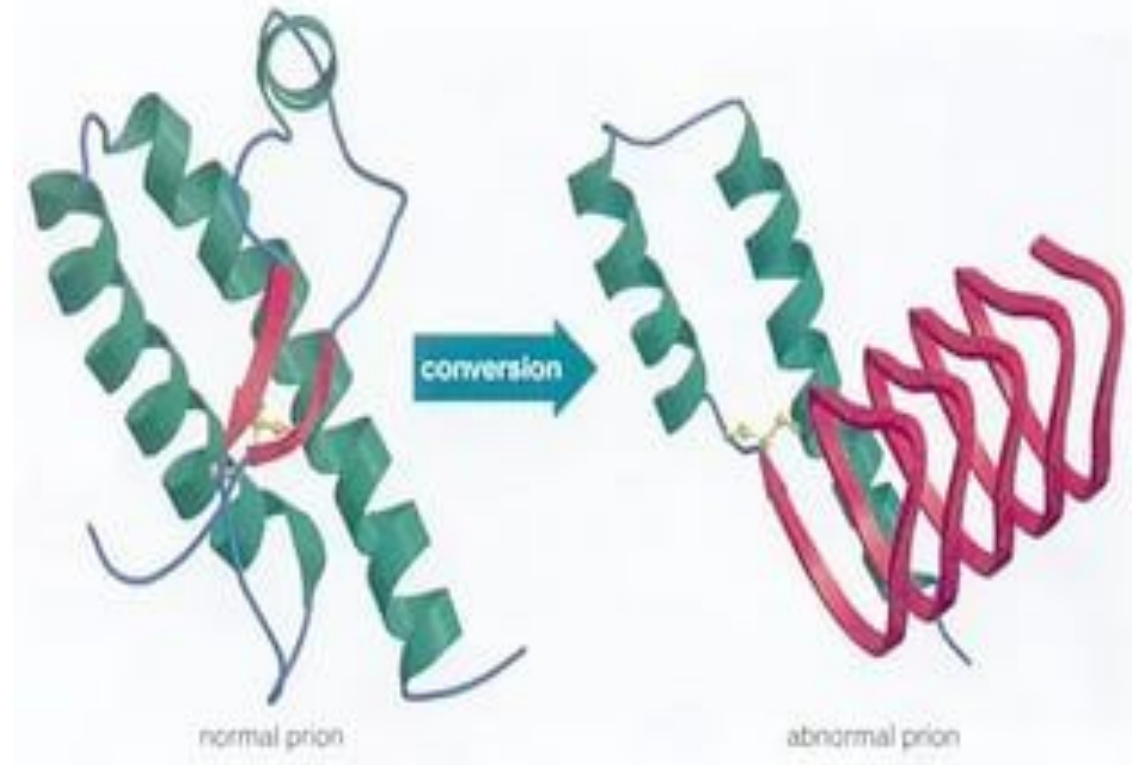


<http://vetpraktika.ru/article/prionnye-zabolevaniya-bu-dushchaya-chuma-teplokrovnyh>



ГИПОТЕЗЫ ПАТОГЕННОСТИ

- Первой гипотезой, объясняющей размножение прионов без участия других молекул, в частности, нуклеиновых кислот, была гетеродимерная модель. Согласно этой гипотезе, одна молекула PrP^{Sc} присоединяется к одной молекуле PrP^C и катализирует её переход в прионную форму. Две молекулы PrP^{Sc} после этого расходятся и продолжают превращать другие PrP^C в PrP^{Sc}. Однако модель размножения (репликации) прионов должна объяснять не только механизм размножения прионов, но и то, почему спонтанное появление прионов столь редко. Манфред Эйген (лат. Manfred Eigen) показал, что такой проблемы не возникает, если допустить, что PrP^{Sc} существует только в агрегированной (например, амилоидной) форме, где кооперативность выступает как барьер для спонтанного перехода в прионную форму.

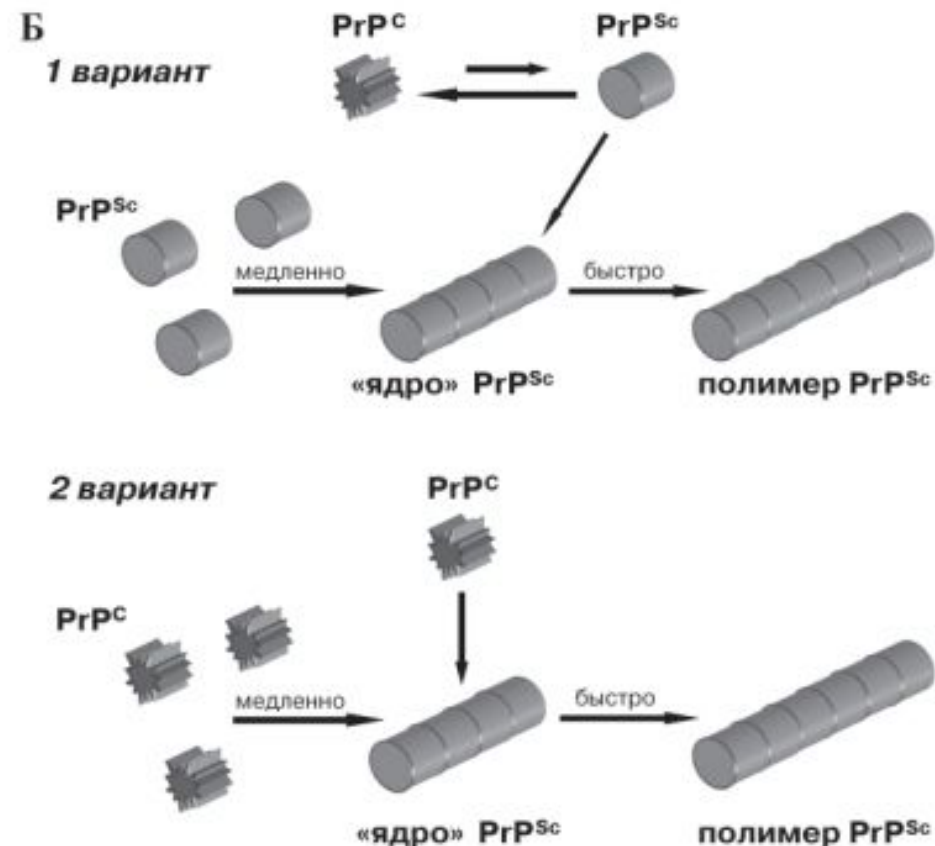


<http://medportal.ru/mednovosti/news/2010/07/27/prions/>



ГИПОТЕЗЫ ПАТОГЕННОСТИ

- Альтернативная фибриллярная модель предполагает, что PrP^{Sc} существует только в виде фибрилл, при этом концы фибрилл связывают PrP^C, где он превращается в PrP^{Sc}. Если бы это было только так, то численность прионов возрастала бы линейно. Однако по мере развития прионного заболевания наблюдается экспоненциальный рост количества PrP^{Sc} и общей концентрации инфекционных частиц.
- Позднее была предложена модель прионного перехода, представляющая вариант полимеризационной модели с дополнительными допущениями. Было показано существование интермедиатов прионного превращения – олигомерных комплексов, менее структурированных, чем прионные фибриллы и напоминающих мицеллы. Для того, чтобы такой олигомерный комплекс мог катализировать прионный переход, он должен сформировать стабильное «ядро», обладающее прионной конформацией. Пол. объясняет необычайно долгий инкубационный период прионных заболеваний и быстрое развитие симптомов после их проявления, т.к. стремительное развитие заболевания начинается после формирования



МУЛЬТИ КОМПОНЕНТНАЯ ТЕОРИЯ

- Низкая инфекционность прионов, полученных из чистого белка *in vitro* привела к появлению так называемой мультикомпонентной гипотезы, которая постулирует, что для образования инфекционного приона требуются другие молекулы-кофакторы.
- В 2007 году биохимик Surachai Supattarone получил очищенные инфекционные прионы из PrP^C, соочищающихся липидов с белком и синтетической полианионной молекулы. Они также показали, что полианионная молекула, потребовавшаяся для образования приона, обладала высоким сродством к PrP и образовывала с ним комплексы. Это дало им основания предположить, что в состав инфекционного приона входит не только белок, но и другие молекулы организма, в том числе липиды и полианионные молекулы.
- В 2010 году Ма Цзиянь получил инфекционный прион из синтезированного бактериальными клетками рекомбинантного PrP, фосфолипида POPG и РНК. Напротив, в других экспериментах из одного только рекомбинантного PrP удалось получить только слабоинфективные прионы.
- В 2012 году Supattarone и коллеги выделили мембранный липид, фосфатидилэтаноламин[en] как эндогенный кофактор, который способен катализировать формирование большого количества рекомбинантных прионов различных штаммов без участия других молекул. Они также сообщили, что этот кофактор необходим для поддержания инфекционной конформации PrP^{Sc}, а также определяет штаммовые свойства инфекционных прионов.

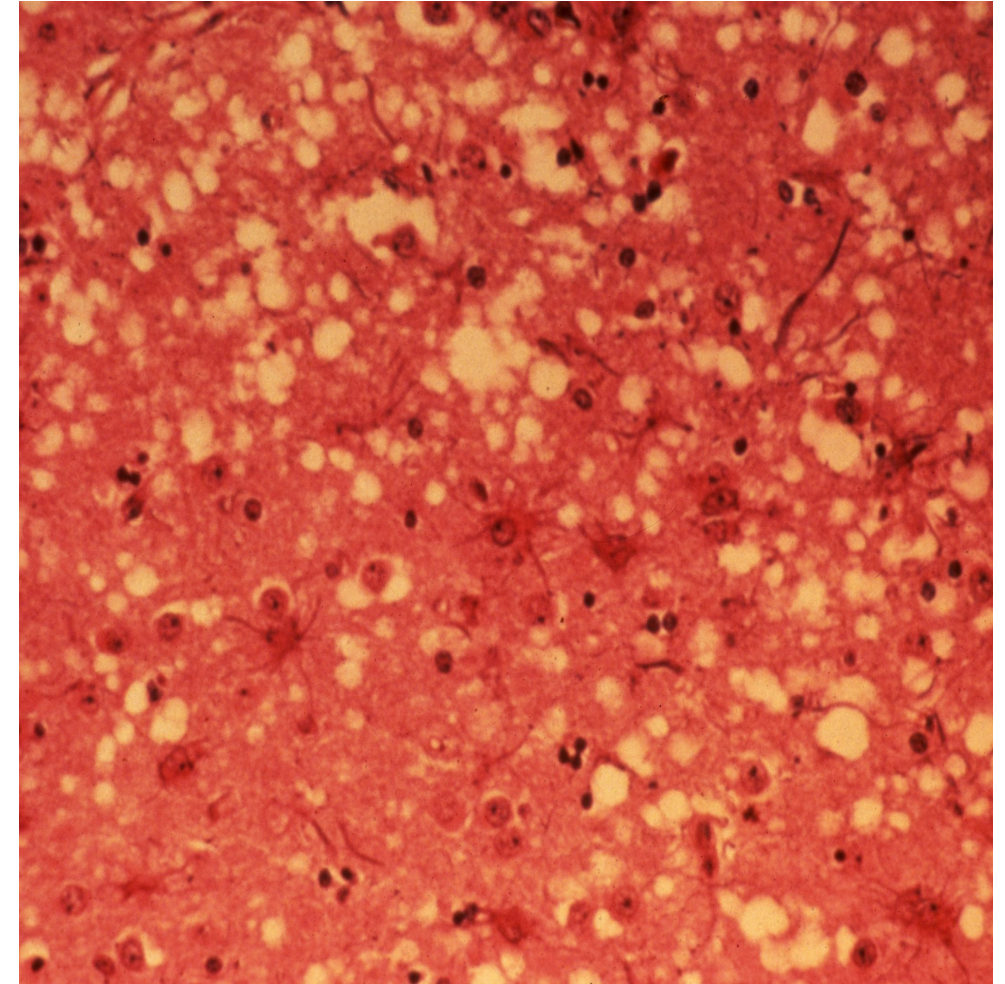


Таблица 4. Прионные болезни человека и животных

Название заболевания	Хозяин
БКЯ	Человек
Новый вариант БКЯ	Человек
Куру	Человек
Синдром Герстманна–Штреусслера–Шенкера	Человек
Смертельная семейная бессонница	Человек
Скрепи	Овцы, козы
ТЭН	Норки
ХИБ	Олени, лоси
Трансмиссивная губкообразная энцефалопатия крупного рогатого скота	Коровы, быки
Губкообразная энцефалопатия кошек	Кошки
Губкообразная энцефалопатия экзотических копытных	Антилопы, большой куру

1) БКЯ- БОЛЕЗНЬ КРОЙЦФЕЛЬДА-ЯКОБА
 2) ТЭН- ТРАНСМИССИВНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ НОРОК
 3) ХИБ- ХРОНИЧЕСКАЯ СЛАБОСТЬ

