

ПРИОНЫ

**ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ.
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА.
ОСОБЕННОСТИ РЕПЛИКАЦИИ.**

**ПРИОНЫ – ВОЗБУДИТЕЛИ МЕДЛЕННЫХ
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ**

**ПРИОНЫ – ОСОБЫЙ КЛАСС
ИНФЕКЦИОННЫХ АГЕНТОВ – БЕЛКОВ,
С АНОМАЛЬНОЙ ТРЕТИЧНОЙ СТРУКТУРОЙ,
НЕ СОДЕРЖАЩИХ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ
И
УСТОЙЧИВЫХ К ИНАКТИВИРУЮЩИМ
ВОЗДЕЙСТВИЯМ ПРОТЕАЗ
(ФЕРМЕНТЫ, МОДИФИЦИРУЮЩИЕ БЕЛКИ).**

**ВЫЗЫВАЮТ У ЧЕЛОВЕКА И
ЖИВОТНЫХ МЕДЛЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ,
ПРИВОДЯЩИЕ К НЕОБРАТИМЫМ
ИЗМЕНЕНИЯМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
(ГУБЧАТЫЕ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ)**

**ПРИОНЫ ВЫЗЫВАЮТ
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ,
ОБРАЗУЯ ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ СКОПЛЕНИЯ В
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ И
ФОРМИРУЯ АМИЛОИДНЫЕ БЛЯШКИ
(АМИЛОИДОЗ), КОТОРЫЕ РАЗРУШАЮТ
НОРМАЛЬНУЮ СТРУКТУРУ ТКАНИ.**

**РАЗРУШЕНИЕ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ
ОБРАЗОВАНИЕМ «ДЫР» (ПОЛОСТЕЙ) В
ТКАНИ, ТКАНЬ ПРИНИМАЕТ ГУБЧАТУЮ
СТРУКТУРУ ИЗ-ЗА ФОРМИРОВАНИЯ
ВАКУОЛЕЙ В НЕЙРОНАХ (СПОНГИОЗ).**

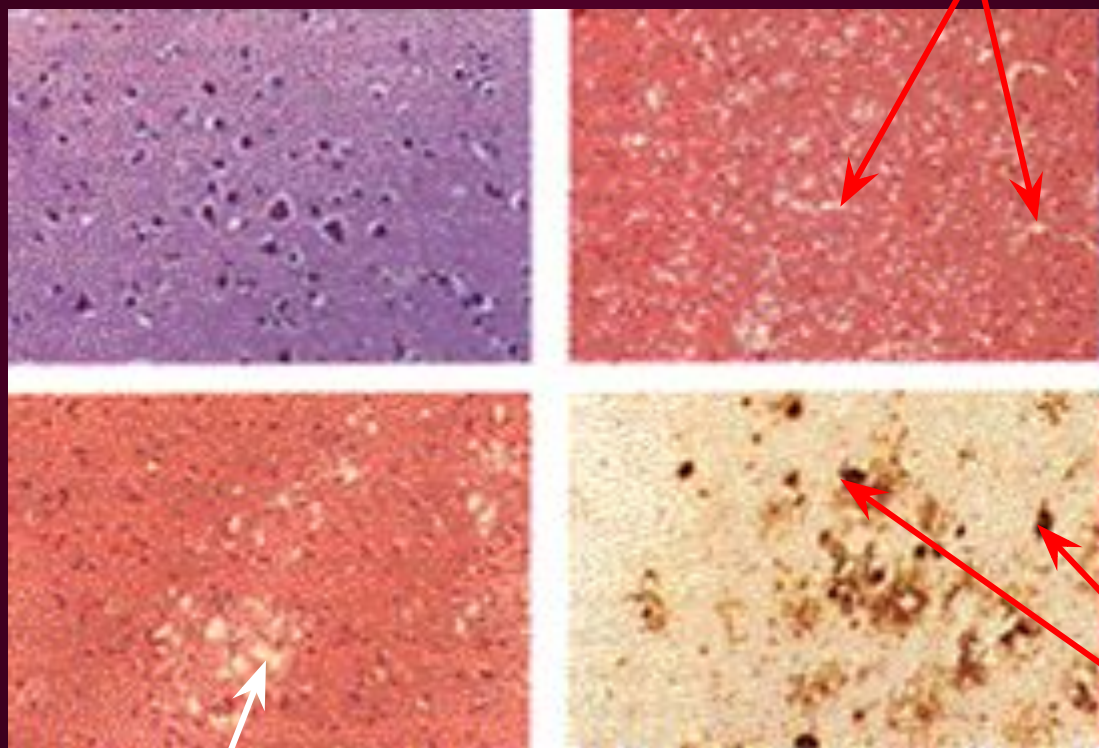
**АМИЛОИДЫ — БЕЛКОВЫЕ АГРЕГАТЫ,
ПРЕДСТАВЛЯЮТ СОБОЙ ФИБРИЛЛЫ,
РАСТУЩИЕ НА КОНЦАХ, РАЗЛОМ
ФИБРИЛЛЫ ПРИВОДИТ К ПОЯВЛЕНИЮ
ЧЕТЫРЁХ РАСТУЩИХ КОНЦОВ.**

**ДЛЯ РАЗМНОЖЕНИЯ ПРИОНА
НЕОБХОДИМО ИСХОДНОЕ НАЛИЧИЕ
НОРМАЛЬНО УЛОЖЕННОГО
КЛЕТОЧНОГО ПРИОННОГО БЕЛКА;**

**ОРГАНИЗМЫ, У КОТОРЫХ ОТСУТСТВУЕТ
НОРМАЛЬНАЯ ФОРМА ПРИОННОГО
БЕЛКА, НЕ СТРАДАЮТ ПРИОННЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.**

**НОРМАЛЬНАЯ
ТКАНЬ МОЗГА**

**ОБРАЗОВАНИЕ
ВАКУОЛЕЙ –
СПОНГИОЗ**



**ЗАМЕЩЕНИЕ
НОРМАЛЬНОЙ
ТКАНИ МОЗГА
АМИЛОИДОМ**

**НАЛИЧИЕ
ГЛЫБОК
ПРИОНОВ**

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ

1976 г. – БЛАМБЕРГ И ГАЙДУШЕК

- НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИЯ

«ЗА ОТКРЫТИЕ НОВЫХ МЕХАНИЗМОВ

РАЗВИТИЯ И РАСПРОСТРАНЕНИЯ

ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ»,

ЗА ОТКРЫТИЕ ИНФЕКЦИОННОГО

ХАРАКТЕРА

БОЛЕЗНИ КУРУ



**С.Прузинер – ЛАУРЕАТ НОБЕЛЕВСКОЙ ПРЕМИИ
1997 г. ЗА ОТКРЫТИЕ
«ПРИОНОВ – КАК НОВОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО
ПРИНЦИПА ИНФЕКЦИИ»**

ПРИОНОВЫЙ БЕЛОК СУЩЕСТВУЕТ В 2 ФОРМАХ –

- НОРМАЛЬНОЙ (PrP^C – PRION PROTEIN of CELL)**
- АНОМАЛЬНОЙ (PrP^{Sc}), ОБНАРУЖИВАЕТСЯ
У ПАЦИЕНТОВ С ПРИОННЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ**

PrPC ПРИСУТСТВУЕТ В ОРГАНИЗМЕ ВСЕХ
МЛЕКОПИТАЮЩИХ. ДЕТЕРМИНИРУЮЩИЙ ЕГО
ГЕН

У ЧЕЛОВЕКА ЛОКАЛИЗОВАН НА КОРОТКОМ ПЛЕЧЕ
20-й ХРОМОСОМЫ. ГЕН
ВЫСОКОКОНСЕРВАТИВЕН.

PrPC УЧАСТВУЕТ В ПЕРЕДАЧЕ НЕРВНЫХ ИМПУЛЬСОВ
ИГРАЕТ ОПРЕДЕЛЯЮЩУЮ РОЛЬ В ПОДДЕРЖАНИИ
СУТОЧНЫХ РИТМОВ
АКТИВНОСТИ И ПОКОЯ В КЛЕТКАХ,
ОРГАНАХ И ОРГАНИЗМЕ В ЦЕЛОМ

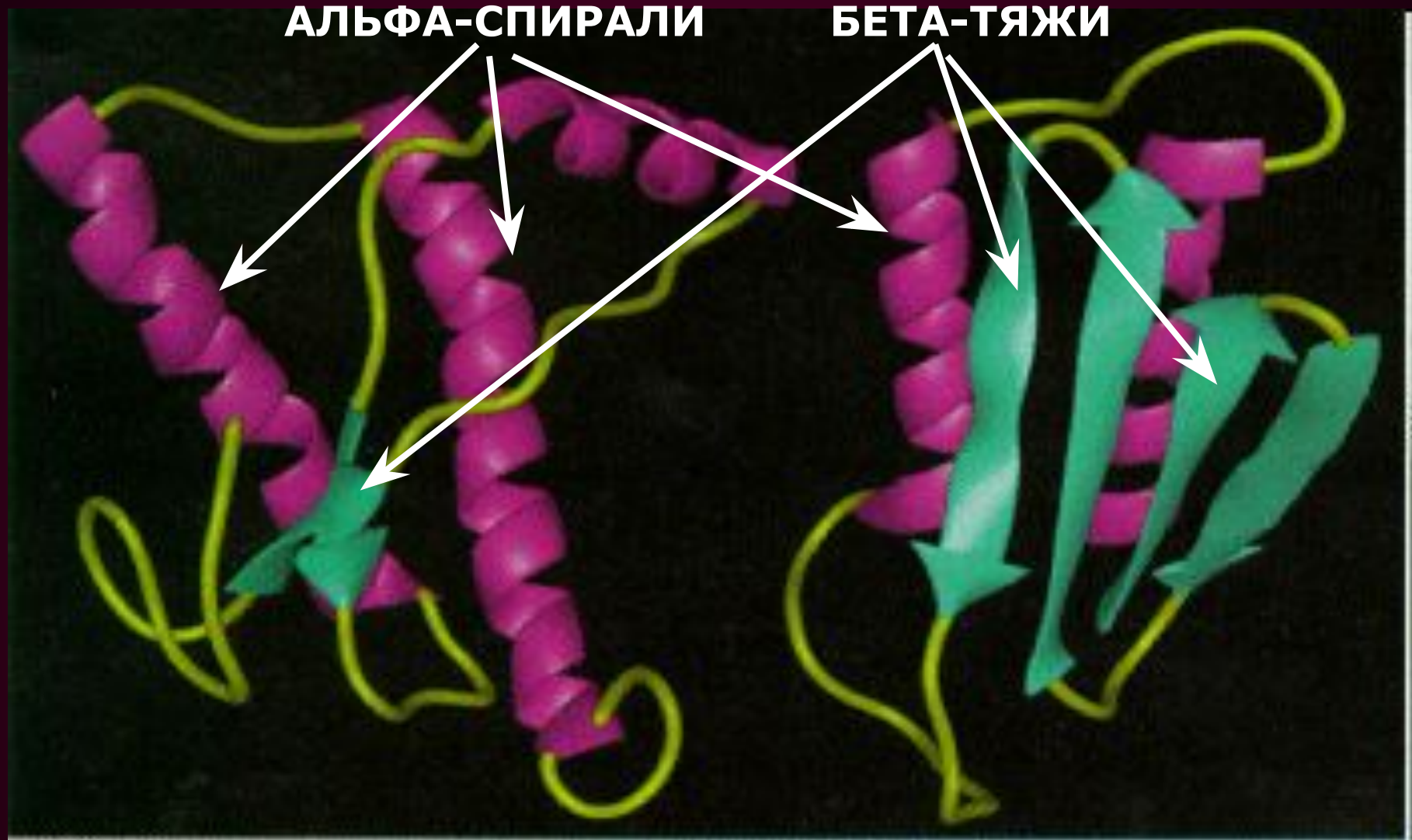
ОТЛИЧИЯ ПРИОНОВ

НОРМАЛЬНЫЙ (PrP^C) ПРИОН

- ВЫПОЛНЯЕТ РЯД ВАЖНЫХ ФУНКЦИЙ,
- НЕИНФЕКЦИОНЕН,
- ЧУВСТВИТЕЛЕН К НАГРЕВАНИЮ, УФО, ИОНИЗИРУЮЩЕМУ ИЗЛУЧЕНИЮ, ПЕРЕВАРИВАЮЩЕМУ ДЕЙСТВИЮ ПРОТЕАЗ

АНОМАЛЬНЫЙ (PrP^{Sc}) ПРИОН

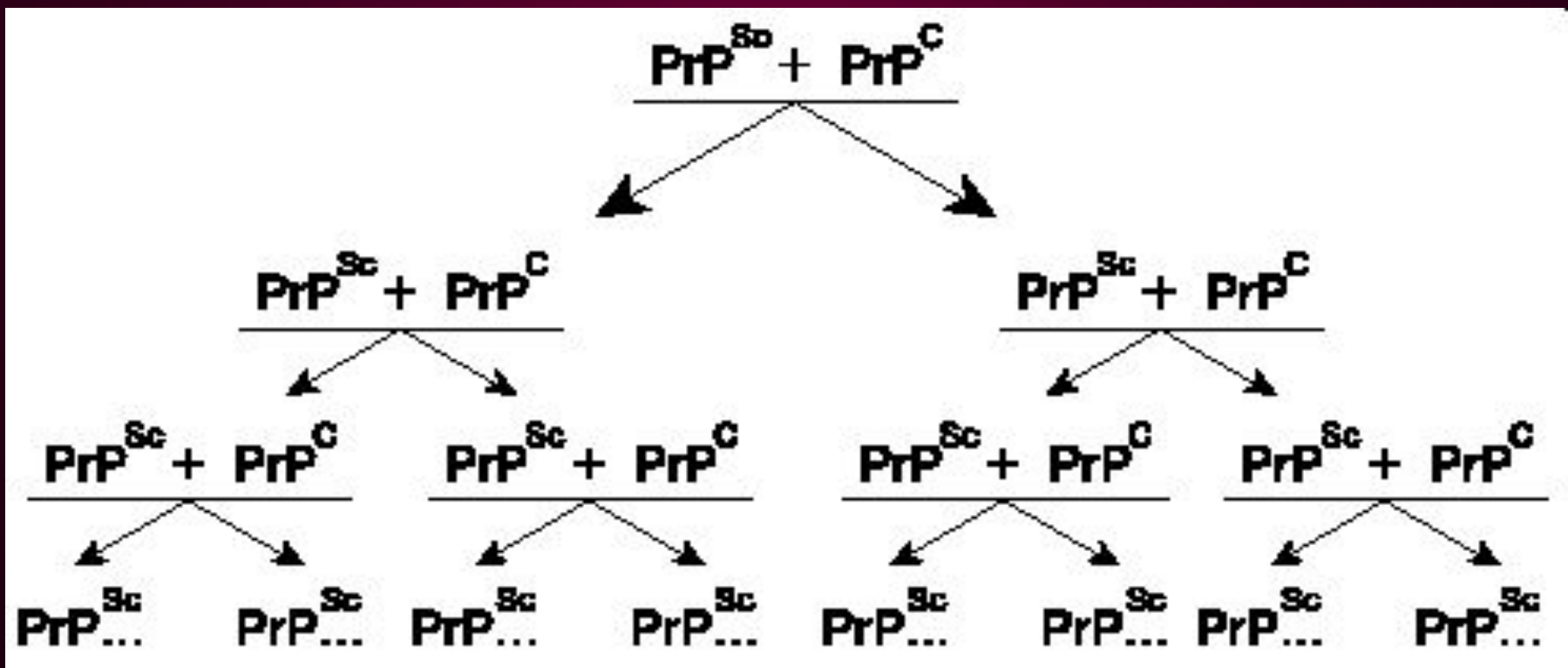
- ФУНКЦИОНАЛЬНО НЕАКТИВЕН,
- ИНФЕКЦИОНЕН,
- ВЫСОКО УСТОЙЧИВ К НАГРЕВАНИЮ, УФО, ИОНИЗИРУЮЩЕМУ ИЗЛУЧЕНИЮ, ПЕРЕВАРИВАЮЩЕМУ ДЕЙСТВИЮ ПРОТЕАЗ



**ТРЁХМЕРНЫЕ СТРУКТУРЫ
ПРИОНОВ: PrPC (слева) и PrPSc (справа)**

**КОНВЕРСИЯ PrPC В PrPSc ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ
ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС,
ВКЛЮЧАЮЩИЙ ГЛУБОКОЕ КОНФОРМАЦИОННОЕ
ИЗМЕНЕНИЕ – ИЗМЕНЕНИЕ ТРЕТИЧНОЙ
И ДАЖЕ ЧЕТВЕРТИЧНОЙ СТРУКТУРЫ
НОРМАЛЬНОГО БЕЛКА.**

ПРОЦЕСС НАКОПЛЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ПРИОНА ПРОИСХОДИТ НЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ СИНТЕЗА В ЗАРАЖЁННОМ ОРГАНИЗМЕ МОЛЕКУЛ PrP^{Sc}, А ВСЛЕДСТВИЕ КОНФОРМАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ УЖЕ СИНТЕЗИРОВАННЫХ НОРМАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ PrP^C ПОД ВЛИЯНИЕМ МОЛЕКУЛ ИНФЕКЦИОННОГО ПРИОНА PrP^{Sc}

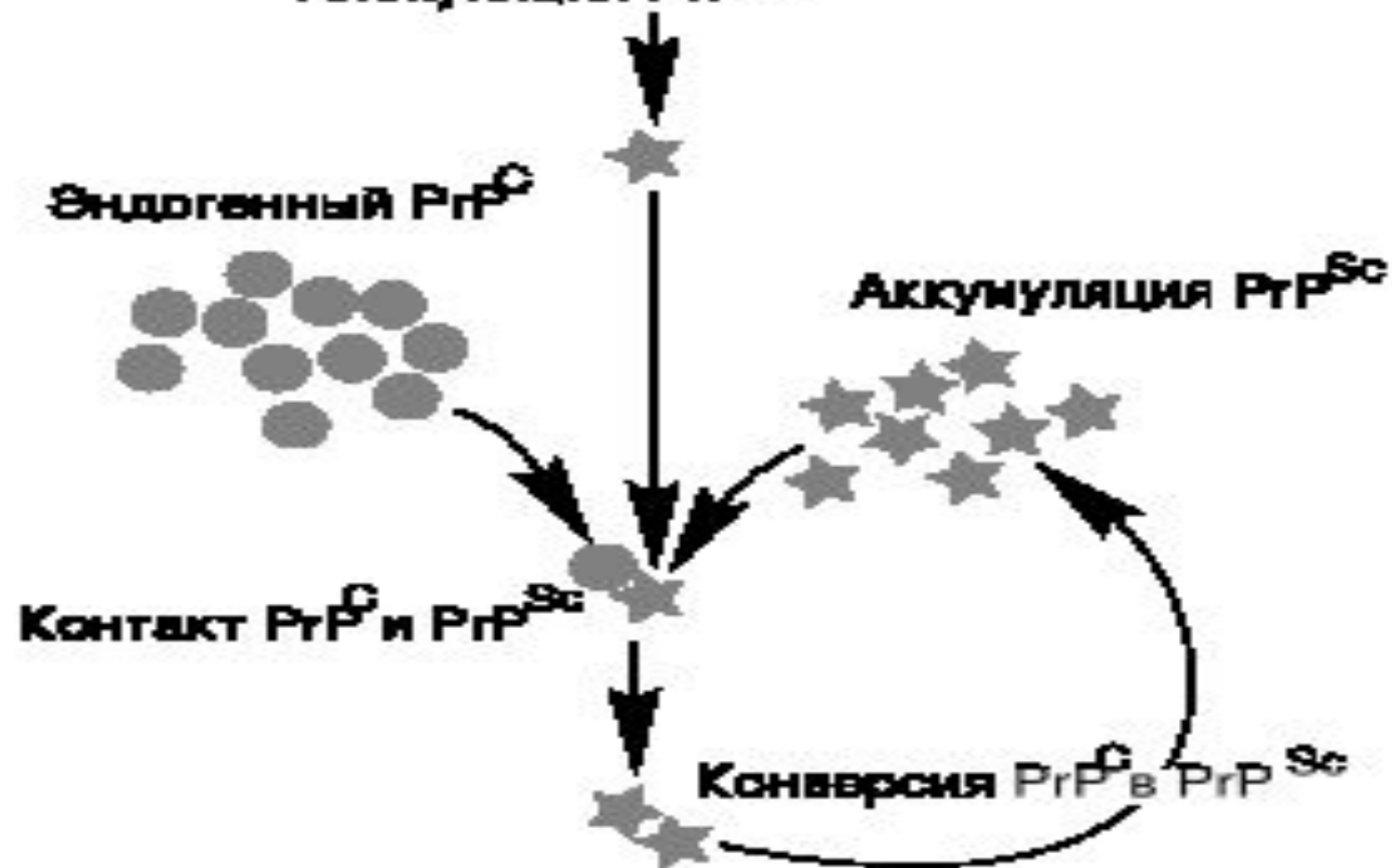


Возможные источники первичного PrP^{Sc}

Спонтанно возникший PrP^{Sc}

Конверсия мутантного PrP^{C} в PrP^{Sc}

Инокуляция PrP^{Sc}



МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК АНОМАЛЬНЫМ ПРИОНОМ

В ОТЛИЧИЕ ОТ НОРМАЛЬНОГО PrPC – ЦИТОЗОЛЬНОГО
ИЛИ МЕМБРАННОГО БЕЛКА, PrPSc ОБРАЗУЕТ
АГРЕГАТЫ, ВЫПАДАЮЩИЕ ВНУТРИ ИЛИ ВНЕ КЛЕТКИ

ИНИЦИАЦИЯ
АПОПТОЗА
НЕЙРОНОВ

АГРЕГАТЫ МОГУТ ЗАХВАТЫВАТЬ
ФАКТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ,
ФЕРМЕНТЫ, КОМПОНЕНТЫ
ЦИТОСКЕЛЕТА

НЕОБРАТИМЫЕ
ПОВРЕЖДЕНИЯ
КЛЕТКИ

КЛЕТКА ПЫТАЕТСЯ
ИЗБАВИТЬСЯ
ОТ АГРЕГАТОВ, ПРОДУЦИРУЯ
АКТИВНЫЕ ФОРМЫ
КИСЛОРОДА

- **Прион — это белок с аномальной третичной структурой, способный катализировать конформационное превращение нормального клеточного белка в себе подобный (прион).**
- **при переходе белка в прионное состояние его α -спирали превращаются в β -слои.**
- **Новые прионы перестраивают новые молекулы белка запуская цепную реакцию, в ходе которой образуется огромное количество неправильно свёрнутых молекул.**
- **Прионы — единственные известные инфекционные агенты, размножение которых происходит без участия нуклеиновых кислот.**

ПУТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ

- **ПРЯМОЕ ЗАРАЖЕНИЕ (ЗАРАЖЁННАЯ ПИЩА)**
- **ПРИОНЫ СОХРАНЯЮТСЯ В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ В ОСТАНКАХ МЁРТВЫХ ЖИВОТНЫХ, В ПОЧВЕ, В НАВОЗЕ. ПРИСУТСТВУЮТ В МОЧЕ, СЛЮНЕ И ДРУГИХ ЖИДКОСТЯХ И ТКАНЯХ ТЕЛА.**
- **ЗАРАЖЕНИЕ В ХОДЕ ПОЛЬЗОВАНИЯ НЕСТЕРИЛЬНЫМИ ХИРУРГИЧЕСКИМИ ИНСТРУМЕНТАМИ.**
- **НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ (НА ДОЛЮ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИХОДИТСЯ ОКОЛО 15 % ВСЕХ СЛУЧАЕВ)**
- **В НЕКОТОРЫХ СЛУЧАЯХ ДЛЯ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ ТРЕБУЕТСЯ КОМБИНАЦИЯ ФАКТОРОВ, Т.Е. ГЕНОТИП ПРЕДОПРЕДЕЛЯЕТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ИЛИ ВОСПРИИМЧИВОСТЬ К ЗАБОЛЕВАНИЮ.**
- **БОЛЬШИНСТВО ПРИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВОЗНИКАЕТ СПОНТАННО ПО НЕВЫЯСНЕННЫМ ПРИЧИНАМ.**

ПРИОНЫ

**УСТОЙЧИВЫ К ПРОТЕАЗАМ, ВЫСОКОЙ
ТЕМПЕРАТУРЕ, РАДИАЦИИ, УФ ИЗЛУЧЕНИЮ,
ХРАНЕНИЮ В ФОРМАЛИНЕ**

**НЕ ТЕРЯЮТ АКТИВНОСТИ ПОСЛЕ ПРЕБЫВАНИЯ
В ТЕЧЕНИЕ 18 МИНУТ ПРИ ТЕМПЕРАТУРЕ 134 °С
В ГЕРМЕТИЧНОМ ПАРОВОМ АВТОКЛАВЕ**

**ЧУВСТВИТЕЛЬНЫ К ОБРАБОТКЕ
ХЛОРНОЙ ИЗВЕСТЬЮ, СИЛЬНОКИСЛЫМИ И
СИЛЬНОЩЕЛОЧНЫМИ СРЕДСТВАМИ
ПОТЕНЦИАЛЬНЫМ МЕТОДОМ ДЛЯ
ДЕЗАКТИВАЦИИ И ДЕНАТУРАЦИИ ПРИОНОВ
МОЖЕТ БЫТЬ
СТЕРИЛИЗАЦИЯ ОЗОНОМ**

ПРИОННЫЕ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛОВЕКА

- **БОЛЕЗНЬ КРЕЙТЦФЕЛЬДА- ЯКОБА**
- **ХРОНИЧЕСКАЯ СЕМЕЙНАЯ БЕССОННИЦА**
 - **КУРУ**
 - **СИНДРОМ**
ГЕРСТМАННА – ШТРАУССЛЕРА-ШЕЙНКЕРА

**ИНКУБАЦИОННЫЙ ПЕРИОД ПРИОННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ, КАК ПРАВИЛО, ОЧЕНЬ
ДОЛОГ, ПОСЛЕ ПОЯВЛЕНИЯ СИМПТОМОВ
БОЛЕЗНЬ ПРОГРЕССИРУЕТ БЫСТРО,
ПРИВОДЯ К РАЗРУШЕНИЮ МОЗГА И
СМЕРТИ.**

**СИМПТОМЫ:
КОНВУЛЬСИИ, ДЕМЕНЦИЯ (СЛАБОУМИЕ),
РАССТРОЙСТВО КООРДИНАЦИИ ДВИЖЕНИЙ
(АТАКСИЯ), ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ И
ЛИЧНОСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ.**

БОЛЕЗНЬ КРЕЙЦФЕЛЬДТА-ЯКОБА (КОРОВЬЕ БЕШЕНСТВО)

- ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ ДИСТРОФИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ, БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ И СПИННОГО МОЗГА.**
- СЧИТАЕТСЯ ОСНОВНЫМ ПРОЯВЛЕНИЕМ ПРИОННОЙ БОЛЕЗНИ (85 % ВСЕХ ГУБЧАТЫХ ЭНЦЕФАЛОПАТИЙ).**
- ПОРАЖАЕТ ЛЮДЕЙ ВСЕХ НАЦИОНАЛЬНОСТЕЙ И РАС, МУЖЧИН И ЖЕНЩИН, ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ.**
- ПОРАЖАЕТ ЛЮДЕЙ В ВОЗРАСТЕ СТАРШЕ 50 ЛЕТ И ПРОЯВЛЯЕТСЯ С ВЕРОЯТНОСТЬЮ 1-2 СЛУЧАЯ НА МИЛЛИОН.**

БОЛЕЗНЬ КРЕЙЦФЕЛЬДТА-ЯКОБА

- **проявляется в форме кратких потерь памяти, изменениями настроения, потерей интереса к происходящему вокруг.**
- **Больной постепенно перестает осиливать и текущие действия, связанные с каждодневной жизнью. В конечной фазе наступает расстройство зрения, галлюцинации и расстройство речи (особенная медленная речь).**

Новый вариант БОЛЕЗНИ КРЕЙЦФЕЛЬДТА-ЯКОБА

- **1995 год** в Великобритании (умерло 100 человек).
- заражение мясными продуктами, содержащими бычьи прионы из мозга «бешеных коров».
- В отличие от «классической» формы болезнь поражает и молодых людей в возрасте 20 лет.
- проявляется в изменении личности, потеря интереса к своему хобби, сторонятся своих самых близких людей, поддаются депрессиям.
- Похудение, нарушение координации движений. Пациент не способен сам о себе позаботиться, отсутствие гигиены, не может без чужой помощи поесть.
- отдалено наступление слабоумия, пациент очень долго осознает свое ухудшающееся состояние.

БОЛЕЗНЬ КУРУ

- У АБОРИГЕНОВ ПЛЕМЕНИ ФОРЕ НОВОЙ ГВИНЕИ, СВЯЗЫВАЮТ С ОСОБЕННОСТЯМИ НАЦИОНАЛЬНЫХ ТРАДИЦИЙ (РИТУАЛЬНОГО КАННИБАЛИЗМА), КОГДА ЖЕНЩИНЫ И ДЕТИ ПОЕДАЮТ МОЗГ УМЕРШИХ И ПОЛУЧАЮТ ВЫСОКУЮ ДОЗУ АНОМАЛЬНОГО ПРИОНА. ИНКУБАЦИОННЫЙ ПЕРИОД БОЛЕЕ 30 ЛЕТ.**

ФАТАЛЬНАЯ СЕМЕЙНАЯ БЕССОННИЦА

Болезнь открыта итальянским доктором Игнацио Ройтером в 1979 году (смерть от бессонницы нескольких родственников жены).

- В конце 90-х идентифицирована мутация, ответственная за болезнь - в 178 кодоне гена синтеза нормального приона, в 20-й хромосоме, аспарагин заменён на аспарагиновую кислоту. В результате форма белковой молекулы изменяется, и она превращается в прион.**
- накопление амилоидных бляшек в таламусе, отделе мозга, отвечающем за сон, приводит к бессоннице и далее к смерти.**

СИНДРОМ ГЕРСТМАНА — ШТРАУССЛЕРА — ШЕЙНКЕРА

- **очень редкое, семейное, смертельное нейродегенеративное заболевание, развивается у пациентов в возрасте от 20 до 60 лет.**
- **Причина – мутации прионного белка.**
- **характеризуется, главным образом, мозжечковой атаксией, расстройствами глотания и фонации, прогрессирующим слабоумием на протяжении от 6 до 10 лет (средняя продолжительность болезни составляет 59,5 месяцев), после чего наступает смерть. Инкубационный период длится от 5 до 30 лет.**