

Лапковский А.Н.
ПРИОННЫЕ БОЛЕЗНИ
Научный руководитель: ассист. Кочеева М.В.
Кафедра биологической химии
Белорусский государственный медицинский университет г. Минск

Прионы – особый класс инфекционных патогенов, не содержащих нуклеиновых кислот. Прионы представляют собой белки с аномальной третичной структурой. Прионы вызывают группу смертельных зоонозных трансмиссивных губчатых энцефалопатий, также известных как прионные заболевания. Они представляют собой нейродегенеративные заболевания и включают болезнь Альцгеймера, хроническую истощающую болезнь, коровье бешенство, болезнь куру, болезнь Хантингтона и болезнь Паркинсона.

В норме в организме человека образуется клеточный прионный белок PrP C. Он кодируется геном прионного белка PRNP, расположенным в коротком плече 20 хромосомы 13. PrP C, состоящий из 253 аминокислот, подвергается следующим посттрансляционным модификациям: удалению N- и C-концевых сигнальных пептидов, добавлению N-связанных гликанов в остатках, образованию дисульфидного мостика и добавление гликофосфатидилинозитола. Зрелый PrP C, состоит из 209 аминокислотных остатков. Остатки с 23 по 124 образуют гибкий N-концевой домен, а остатки с 125 по 228 составляют глобулярный домен. При правильной сборке третичная структура состоит из трех α -спиралей и двух антипараллельных β -листов. N-конец содержит пять или шесть повторов из восьми богатых глицином остатков, образующих область октапептидных повторов. Эти октапептидные повторы связывают Cu(II) и другие двухвалентные катионы. Нормальный белок PrP выполняет антиоксидантную и нейропротекторную функцию и предположительно участвует в нейротрансмиссии.

Свою патогенную активность данный белок начинает проявлять в результате неправильного фолдинга. Критическим молекулярным явлением в патогенезе прионных заболеваний является конформационный переход от PrP C, обогащенного α -спиралью, к структуре, богатой β -листами (PrP Sc). Эта структура не растворима в воде, устойчива к протеазам и более стабильна. Этим обусловлена способность PrP Sc образовывать агрегаты. Такие агрегаты PrP Sc формируют амилоидные фибриллы.

Прионный белок PrP Sc активно подавляет активность протеасом и лизосом, нарушая таким образом нормальную деградацию белка. Данный механизм представляет особый интерес, так как он играет важную роль в увеличении количества PrP Sc. Важную роль в процессах внутриклеточного распада белков, в том числе PrP Sc и PrP C, участвует белок сортилин. Сортилин участвует в переносе PrP Sc в лизосомы для деградации и таким образом препятствует его накоплению в клетке. Имеются данные, что PrP Sc ухудшает опосредованную сортилином деградацию PrP Sc. Предполагается, что PrP Sc стимулирует распад сортилина в лизосомах, что приводит к торможению деградации PrP C и PrP Sc и вызывает дальнейшее накопление PrP Sc в прион-инфицированных клетках.

Наиболее известными прионными заболеваниями человека являются болезнь куру, болезнь Крейтцфельда-Якоба, синдром Герстманна-Штраусслера-Шейнкера и фатальная семейная бессонница. Все они характеризуются прогрессирующей энцефалопатией и дегенерацией нейронов. Возможности передачи некоторых прионных болезней от человека к человеку и от животных к человеку остаются неясными. Вместе с тем, на данный момент установлена генетическая природа фатальной семейной бессонницы (дефекты гена PrP C), возможность ятрогенной передачи (болезнь Крейтцфельда-Якоба), инфекционная передача при употреблении зараженного мяса (болезнь куру). В настоящее время не найдены средства борьбы с прионными заболеваниями. Ведутся исследования, направленные на снижение PrP Sc-зависимой деградации сортилина и увеличение распада PrP Sc. Применяется симптоматическая терапия, направленная на уменьшение симптомов заболеваний.