Прионы и вызываемые ими болезни

Буртасова Е.О.[1], Смирнова С. Н.[2], Лященко О.И. [3], Жукова А.А.[4]
[1] студент кафедры биологии медицинской Медицинской академии КФУ
[2] доцент кафедры биологии медицинской Медицинской академии КФУ
[3] доцент кафедры биологии медицинской Медицинской академии КФУ
[4] ассистент кафедры биологии медицинской Медицинской академии КФУ
Научный руководитель: доцент, к.б.н. Смирнова С.Н.

***Аннотация**. Прион представляет собой белковую инфекционную частицу способную вызывать трансмиссивные губчатые энцефалопатии, относящиеся к болезням нейродегенеративного типа. Возникновение заболеваний связано с превращением нормального клеточного белка PrP^{c} в патогенный PrP^{Sc}. Прионные заболевания неизлечимы, в связи, с чем профилактические мероприятия затруднены.*

***Ключевые слова:** Прион, клеточный белок, прионные заболевания, болезнь Крейтцфельдта-Якоба, синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, фатальная семейная инсомния, болезнь Куру.*

Белковый продукт гена PRNP является клеточным белком (PrPc), накапливающийся в цитоплазматической мембране нейронов и имеет массу 33-35 кДа. Он состоит из одной пептидной цепи, имеет компактную структуру из четырех α-спиралей и сложных олигосахаридов, присоединенных к белку. Общая композиция включает 2% α-спиралей и 3% β-спиралей. PrPc человека содержит 253 аминокислот. Прионные белки - это молекулы, составленные из изменённых белков своего хозяина, имеющие аномальную трёхмерную структуру. Мелкие белковые частицы, имеющие устойчивость к температуре, ферментативной иннактивации, различным химическим и физическим факторам, что является нетипичным даже для некоторых термостабильных белков. [2]Они имеют малую молекулярную массу, не имеют аминокислот, а так же не вызывают в организме воспаление или иммунный ответ. В организме человека ген, который кодирует синтез прионнго белка, находится в 20 хромосоме на коротком плече и обозначается PRNP. [1]

Неинфекционный клеточный белок обозначается PrP^{c} и локализуется в клетках селезенки, скелетных мышц, легких и секреторного эпителия, реже в клетках головного мозга. Синтез PrP^{c} осуществляется в эндоплазматической сети, откуда перемещается в комплекс Гольджи для созревания, впоследствии белок доставляется к плазматической мембране посредством секреторных везикул, где он закрепляется на мембране после разрушения эндосомы или подвергается эндоцитозу и разрушается в лизосомах. Жизненный цикл PrP^{c} составляет до шести часов. [2,3]

Предполагается, что неинфекционный клеточный белок участвует в работе сигнальных систем клеток, входит в состав наружных клеточных мембран и необходим для поддержания целостности миелиновых оболочек нервных волокон на протяжении жизни. Необходимо отметить, что его роль не до конца исследована, но предполагается, что этот белок принимает участие в межклеточном узнавании и клеточной активации.[1]

Превращение PrPC в PrPSc, включает в себя рефолдинг области, охватывающей аминокислоты 90-140, которые преобразованы в β -спирали. Эта огромная доля β-спиралей приводит к образованию амилоидных фибрилл, обнаруженных в мозге людей и больных животных. В результате конформации прионный белок PrP^{Sc} приобретает инфекционные свойства. Инфекционные молекулы прионогидрофобны. От неинфекционной формы PrP^{Sc} отличается высокой устойчивостью к действию протеаз. Конформационная форма клеточного прионного белка имеет высокую устойчивость как к высоким, так и низким температурам в диапазоне от + 130°C до - 40°C, слабую чувствительность к ультрафиолетовому излучению и воздействию радиации, а так же не инактивируются при контакте с фармалином.[1] Особое строение данного белка не позволяет организму бороться с ним, вследствие отсутствия выработки антител. Прионный белок даже при 10-миллионом разведении оказывает инфекционное воздействие на человека, вне зависимости от причины возникновения.[2] Таким образом, прионы неизбежно вызывает в организме хозяина развитие заболевания. [3]

Прионные болезни относят к группе заболеваний нейродегенеративного вида, которые обнаруживаются у человека и животных. Данные болезни вызываются изменением одного из белков и встречаются довольно редко, их регистрируют в виде инфекционных, наследственных, а так же спорадических форм. Клиническая феноменология большинства из этих болезней известна давно, но концепция их этиологии открыта в середине XX века. Прионный белок был открыт американским ученым Стенли Прузинером.

В медицинской практике выделяют 3 способа заражения. **Трансмиссивный способ** заражения заключается в передаче прионов от одного вида млекопитающих другому. Причинами заражения являются, употребление в пищу мяса или молока или же использование биологических тканей инфицированного животного, которые обладают различной степенью патогенности. Так, наиболее заражёнными тканями являются головной мозг и его оболочки, кровь и препараты крови. **Наследственный способ** заражения проявляется в результате генной мутации, которая возникает в 20-й хромосоме. При возникновении каких-либо генных нарушений вместо нормального белка начинает синтезироваться прионный белок**. Спорадический способ** заражения наблюдается при спонтанном возникновении патогенного белка, который вызывает заболевание. [3,4]

Прионные заболевания подразделяют на несколько групп. К инфекционным относятся болезнь Куру, ятрогенная форма болезни Крейтцфельдта-Якоба (БКЯ). К наследственным болезням относятся формы БКЯ, синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера (СГШШ) и болезнь фатальной семейной инсомнии (ФСИ). Обе эти группы составляют около 10% от всех наблюдаемых прионных заболеваний и 90% случаев представлены спорадической формой БКЯ. [2,4]

Болезнь Крейтцфельда-Якоба (БКЯ) входит в семейство редких и смертельных дегенеративных заболеваний человека, характеризующихся прогрессирующей дисфункцией головного мозга.

Среди животных наиболее яркими примерами данного заболевания являются срепи или почесуха овец и бычья губчатая энцефалопатия, больше

известная как бешенство крупного рогатого скота. Наблюдается заражение от одного вида млекопитающих к другому, в том числе и человеку.

Для человека спорадическая форма БКЯ является наиболее распространенной, что составляет около 85% случаев и в равной степени встречается у мужчин и у женщин в возрасте 65 лет и старше. Частота встречаемости заболевания составляет 1- 1,5 : 1000000. Отмечается высокий уровень заболеваемости среди жителей сельской местности и фермеров, которые находятся в контакте с другими видами животных, носителями прионных заболеваний. Симптомы, характерные для БКЯ, не имеют существенных отличий в зависимости от способа заражения. Наиболее характерны классические симптомы слабоумия, сопровождающиеся усталостью, недомоганием, астенией, анорексией, расстройством режима сна. Ухудшает состояние больного мозжечковая атаксия, которая влечет за собой появление ригидности, тремора, хореоатетоза и миоклонические припадки. У части пациентов заболевание проявляется исключительно в форме когнитивных нарушений, сопровождающихся потерей памяти, спутанностью сознания. До 90% больных умирают в течение первого года болезни. На сегодняшний день БКЯ относится к неизлечимым болезням, но прилагаются активные усилия для нахождения способов паллиативного лечения. [5,6]

Синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера (СГШШ) относится к группе прионных болезней, обусловленных мутацией гена PRNP на 20 хромосоме в кодоне 102, где пролин меняется на лейцин, в результате происходит паталогическое изменение в структуре белка приона, который накапливается в головном мозгу, образовывая амилоидные бляшки, повреждающие нейроны. Потеря клеток мозга приводит к формированию прогрессивных атаксий, нарушению координации, деменции, дизартрии, нистагм, зрительных расстройств, приводящих к слепоте, затруднению глотания, глухоте, паркинсонизму. Заболевание наблюдается у людей в возрасте от 25 до 60 лет и может длиться от 3 месяцев до 15 лет. Средняя продолжительность жизни больных с СГШШ составляет около 5 лет. Синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера наследуется по аутосомно-доминантному типу, характеризующийся наследственным и спорадическим способами заражения. Частота встречаемости заболевания составляет 2 на 1000000. [7,8]

Фатальная семейная инсомния (ФСИ) является редким прионным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования и неполной пенетрантностью, связанное с точечной мутацией (GAC-AAC) в кодоне 178 (D178N) гена белка приона (PRNP), расположенного на 20 хромосоме (20p13), что приводит к замена аспарагиновой кислоты на аспарагин. Возрастной диапазон развития заболевания составляет от 36 до 62 лет, в среднем 51год, не зависимо от половой принадлежности. Смерть наступает между 8-72 месяцами болезни. Заболевание имеет четыре стадии развития. Ранние симптомы первой стадии развития болезни, длящейся около четырех месяцев, связаны с нарушением режима сна, сопровождающиеся апатией, снижением жизненной активности, формированием различных фобий и развитием панического страха, необъяснимой вечерней лихорадки, артериальной гипертензии и тахикардии. Длительность второй стадии болезни составляет около пяти месяцев и

сопровождается галлюцинациями, тревожным возбуждением и обильным потоотделением. Продолжительность третьей стадии составляет около трех месяцев и характеризуется стойкой бессонницей, вызывающей полную психологическую несдержанность в поступках, ухудшением памяти. Последняя стадия длится около шести месяцев и сопровождается деменцией и полной бессонницей, что приводит к истощению и гибели больного. Фатальная семейная инсомния наследуется по аутосомно-доминантному типу. [9]

Болезнь Куру является разновидностью прионных заболеваний нейродегенеративного типа с генетическим происхождением, которая получила распространение благодаря племени каннибалов, живших на высокогорьях Папуа-Новой Гвинеи. Расстройства наблюдаются преимущественно у женщин около 60%, детей обоих полов около 38% и только в 2% случаев болезнь наблюдается у взрослых мужчин. Возраст пациентов составляет от 4 до 60 лет. Продолжительность болезни 6 - 9 месяцев. Нейрогистологические исследования показывают широкую нейронную и миелиновую дегенерацию, астроглиальную и микроглиальную пролиферацию. Наиболее сильно поражаются мозжечок и экстрапирамидная система. Клиническая картина начинается с постуральной неустойчивости и тремора, которые прогрессируют, сопровождаясь нарушением координации и способности самостоятено передвигаться. На заключительном этапе болезни наблюдались когнитивные нарушения. Характерными нейропатологическими симптомами являются присутствие амилоидных бляшек, главным образом, в мозжечке. Считается, что эпидемия болезни Куру началась и распространилась через ритуальный каннибализм. На пике эпидемии частота составляла 1% населения. Запрещение таких ритуалов в пятидесятых годах прошлого столетия привело практически к полной ликвидации заболевания. [10]

Ссылки на источники

1. Завалишин, И.А. Прионы и прионные болезни / И.А Завалишин И.Е. Шитикова, Т.Д. Жученко. – Ставрополь: Энтропос,2001. – С. 64-73.
2. Зуев В.А. Медленные вирусные инфекции человека и животных.// В.А. Зуев М.: Медицина; 1988. – С. 115-136.
3. Зуев В.А. Прионы – особый класс возбудителей медленных инфекций человека и животных //В.А. Зуев РМЖ. 2013.№30. С. 1559-1566.
4. Медуницын Н.В. Прионные болезни и проблемы безопасности медицинских биологических препаратов //Н.В Медуницын // Эпидемиология и инфекционные болезни - 2005.N 4. - С.4-6.
5. Шнайдер Н.А. Болезнь Крейтцфельдта—Якоба: новый взгляд на старую проблему (история изучения, этиология и патогенез) //Н.А. Шнайдер // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова - 2013.N 3.-С.72-79.
6. Шнайдер Н.А. История трансмиссивных спонгиоформных энцефалопатий человека: откуру до нового варианта болезни Крейтцфельдта—Якоба // Н.А. Шнайдер //Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова- 2014.N 1.-С.58-70.
7. Сисин Е.И. Возбудители инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Прионы //Е.И. Сисин // Сестринское дело.- 2015.-N 3.-С.47-48.

8. Зуев В.А. Антибиотики и химиотерапия// В.А. Зуев// НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН. - Москва, 1999-N10. - С. 33-38.
9. Ройхель В.М. Медленные болезни человека и животных, вызванные прионами //В.М. Ройхель // Природа - 2002.N 2. - С.14-20.
10. Иванов П.А. Медленные болезни человека и животных, вызванные прионами // П.А. Иванов // Компьютерные технологии в медицине - 1998.N 1. - С.16-17.