

ПРИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

С.С. Лапаев, Т.Д. Укбаева

Евразийский Национальный университет им. Л. Н. Гумилева, Астана.

В обзоре литературы дана общая классификация прионных болезней человека и животных. Рассмотрена этиология и нейропатология прионных болезней. Описана генетика конформационных изменений белка PrP и их генетическая роль в развитии прионных болезней.

Ключевые слова: трансмиссивная губчатая энцефалопатия, болезнь скрепи, Крейцфельда-Якоба, Гертстманна-Штреусслера-Шейнкера, фатальная семейная бессонница, Куру, амилоидные бляшки, посттрансляционная конформация.

Общая классификация прионных болезней с самого начала основывалась на принципиальном разделении заболеваний у человека и животных и в настоящее время она включает в себя четыре болезни человека и шесть болезней животных.

Список прионных болезней человека возглавля-

ет болезнь Крейцфельда-Якоба, которая хронологически, хотя и была включена в число инфекционных трансмиссивных губчатых энцефалопатий, (ТГЭ) позднее куру, тем не менее является как бы основным заболеванием, в то время как куру и синдром Гертстманна-Штреусслера-Шейнкера рассматриваются как особые ее формы (Таблица 1).

Таблица 1-Классификация прионных болезней

Болезнь	Носитель
<u>Куру</u>	<u>Люди</u>
Болезнь Крейцфельда-Якоба (БКЯ) (New) Variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD, nvCJD)	Люди
Синдром Гертстманна—Штреусслера—Шейнкера (GSS)	Люди
Хроническая семейная бессонница (ХСБ)	Люди
Скрейпи	Овцы и козы
Трансмиссивная энцефаломиопатия норки (ТЭН) Chronic wasting disease (CWD)	Норки Олени
Губчатая энцефалопатия крупного рогатого скота (ГЭКРС)	Коровы
Губчатая энцефалопатия кошачьих (ГЭК)	Кошки
Exotic ungulate encephalopathy (EUE)	Nyala and greater kudu

Среди прионных болезней животных основным заболеванием является скрейпи в связи с тем, что именно эта болезнь рассматривается как прототип всех прионных болезней человека и животных [1].

Детальные исследования условий передачи прионных болезней у людей позволили в самое последнее время предложить еще один вариант классификации именно этой немногочисленной группы заболеваний, основанный на характере и особенностях их возникновения. Установлено, что в отличие от всех известных инфекционных заболеваний, прионные болезни человека могут возникать как:

1. Инфекционные;
2. Спорадические;
3. Наследственные.

Нейропатология прионных болезней человека характеризуется четырьмя классическими микроскопическими признаками:

- Губкообразными изменениями;
- Потерей нейронов;
- Астроцитозом;
- Формированием амилоидных бляшек.

Макроскопически во всех случаях прионных энцефалопатий отмечено незначительное уменьшение массы головного мозга. Губкообразные изменения постоянно сопровождаются уменьшением числа нейронов различных отделов коры. В отдельных сохранившихся нейронах отмечается вакуолизация цитоплазмы [1, 2, 3, 4].

Болезнь Крейцфельда-Якоба (БКЯ). Симптомы

БКЯ развиваются за недели и месяцы и включают в себя нарушения сна, аппетита, внимания, памяти и мышления, снижение массы тела, потерю либидо, изменение поведения. Для первых признаков заболевания обычно характерны зрительные нарушения, головные боли и головокружения. Обычно болезнь проявляется в возрасте 50-65 лет. Несколько чаще болеют мужчины. Большинство больных погибает в первый год болезни, редко – в течение двух лет и позже.

Синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера (СГШШ). СГШШ описывается как семейное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Синдром регистрируется с частотой один случай на десять миллионов населения. Болезнь начинается на 3-4-ом десятилетии жизни и продолжается в среднем пять лет. Начальными симптомами СГШШ являются мозжечковые нарушения, позднее присоединяется деменция. В развернутой стадии болезни преобладают мозжечковые симптомы, но в некоторых случаях ведущими признаками могут быть параличи зрения, глухота и слепота.

Fatal Family Insomnia (FFI) – аутосомно-доминантное заболевание характеризующееся некурабельной прогрессирующей бессонницей, симпатической гиперактивностью, гиперрефлексией, нарушением памяти, внимания, дезориентацией, галлюцинациями.

Болезнь начинается в возрасте от 25-ти лет до 71-го года. У больных нарушены циркадиальные ритмы секреции мелатонина и гормона мозга [1, 5, 6, 7].

Куру – заболевание, сыгравшее главную роль в развитии концепции трансмиссивных спонгиозоформных энцефалопатий человека. Симптомы схожи с таковыми у БКЯ. Смерть наступает примерно через двенадцать месяцев. Однако, в настоящее время это заболевание имеет скорее исторический интерес, поскольку традиции каннибализма, который являлся причиной устойчивости заболевания в популяции, у племени Форэ восточных высокогорий Новой Гвинеи, исчезли [8, 9, 10].

В настоящее время детально исследована пер-

вичная структура генов, кодирующих клеточный гомолог прионов у грызунов, кур, быков, приматов и человека. Выявлены гомологичные гены одноклеточных дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* [14, 15]. Гены мышей, овец и быков имеют три экзона. Гены хомяка и человека имеют только два экзона, т.к. первый небольшой экзон у них отсутствует. Сравнительный анализ генов быка и мыши показал, что высокая гомология (83%) свойственна только вторым экзонам прионных генов этих видов. Данная величина для столь отдаленных видов является исключительно высокой. Оставшаяся часть генов – проксимальная нетранслируемая часть, включающая промоторную область, первый экзон и интрон двух сравниваемых генов имела гомологию около 48%. 5'-нетранслируемые области для генов других видов пока неизвестны. Изучение структуры первых четырехсот оснований сразу от 5'-концевой области до первого экзона генов мышей, овец, хомяка и человека показало очень низкий уровень гомологии за исключением четырех блоков оснований, два из которых образовывали несовершенный полиндром. Эти полиндромы и являются кандидатами на участки связывания факторов регуляции транскрипции [17, 18, 19, 20].

Анализ 5'-концевой последовательности гена нативного белка PrP^C показал, что в этой области локализируются характерные GC-последовательности. Эти повторяющиеся последовательности, обогащенные гуанином и цитозином, локализируются в гене PRNP человека после основного сайта инициации транскрипции (промотора). В частности, последовательность GCCGCG/CGCCG/CGC повторяется в последовательностях гена от 2-го до 14-го и от 35-го до 48-го нуклеотида. Такой тип строения нетранслируемой области гена не является тканеспецифическим. Это обстоятельство важно для понимания происхождения и распространения прионных инфекций. Тканеспецифический тип регуляции экспрессии гена PRNP, например в клетках центральной нервной системы, объяснил бы развитие наиболее сильных проявлений патогенного действия прионов в мозге (рисунок 1).

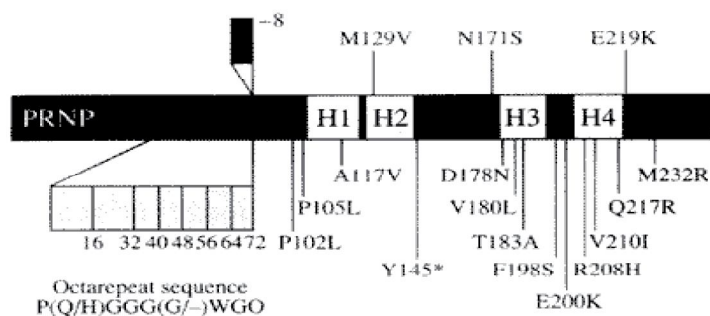


Рисунок 1 - Схематическое изображение гена PRNP человека.

Сверху – примеры нормального полиморфизма белка PrP^C: буквы – обозначения аминокислотных остатков, цифры – положения в полипептидной цепи. Снизу мутационные изменения в первичной структуре белка, приводящие к нейродегенеративным заболеваниям. В левой нижней части аминокислотная последовательность, повторяющаяся в N-терминальной части белка

Учитывая связь между инфекционным прионом и геном, кодирующим клеточный гомолог, значительный интерес представляют любые данные о структуре и функции регуляторных элементов клеточных генов, т. к. наиболее правомочной, с точки зрения классической генетики, может быть концепция, согласно которой инфекционный агент (прион) запускает неконтролируемую экспрессию клеточного гена в условиях, когда нарушен естественный пост-транскрипционный фолдинг клеточного гомолога PrP^C. У генов PrP весьма сложная система контроля регуляции экспрессии, состоящая в контроле транскрипции с участием вовлеченных в регуляцию механизмов альтернативного сплайсинга [21, 22, 23].

Поэтому детальное изучение гена PrP у животных и человека еще раз подтверждает истинно белковое происхождение прионных болезней, т. е. они являются результатом конформационной конверсии PrP^C при взаимодействии с экзогенным PrP^{Sc} [2, 3]. В частности, наиболее серьезным доказательством белковой природы является получение синтетического и рекомбинантного мини-приона [2].

Прионные заболевания – это на сегодняшний день не лечимые заболевания, а традиционные противовирусные средства оказались неэффективными.

Но в настоящее время осуществляется ряд мероприятий по профилактике прионных инфекций. Вводятся ограничения на использование лекарственных препаратов, приготовленных из тканей крупного рогатого скота. Прекращено производство гормонов гипофиза животного происхождения. В ряде стран введены ограничения на трансплантацию твердой мозговой оболочки.

Изучение прионов и вызываемых ими заболеваний является новой, быстро развивающейся областью биомедицинских исследований. Проблема этих болезней, оставаясь до последнего времени экзотической в связи с их большой редкостью в человеческой популяции, в последние годы приобрела важное научно-практическое значение [1, 24].

Постоянно увеличивающийся теоретический интерес к проблеме обусловлен результатами молекулярно-биологических исследований прионов, позволивших собрать и уже в большей мере систематизировать значительный фактический материал о структуре, функции и накоплении в зараженном организме этих новых и необычных возбудителей инфекционных заболеваний человека и животных.

Следует подчеркнуть, что все возрастающий мировой интерес к прионам и прионным болезням обусловлен, в первую очередь, тем, что прионы представляют собой совершенно новый класс инфекционных агентов, открытие которых без преувеличения можно сравнить по своему значе-

нию с открытием А. Левенгуком мира микроорганизмов или с открытием Д.И. Ивановским царства вирусов [1].

Литература

1. Зуев В.А., Завалишин И.А., В.М. Ройхель. Прионные болезни человека и животных, // Москва, «Медицина». -1999. -191с.
2. Покровский В.И., Киселёв О.И., Черкасский Б.Л. Прионы и прионные болезни, // СПб., 2004. - 384с.
3. Покровский В.И., Киселёв О.И. Молекулярные основы прионных болезней. //Вестник РАМН.- 1998.- №10.- С.45-55.
4. Завалишин И.А., Шитикова И.Е., Жученко Т.Д. Прионы и прионные болезни //Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия .- 2000. -№ 2. -С.12-19.
5. Гривенников С.И., Стволинский С.Л. Прионные белки и нейрогенеративные заболевания // Нейрохимия. - 1998. - № 4.- С. 343-349.
6. Воробьев А.А., Макаров В.В. Прионные инфекции: важнейшие медицинские и ветеринарные аспекты //Вестник РАМН.- 1997.- № 6.- С. 3-11.
7. Зуев В.А. Знакомьтесь: ваш смертельный друг! Загадки медленных инфекций //Медицина и жизнь. - 1999.- № 6. -С. 44-51.
8. Зуев В.А. Медленные вирусные инфекции человека и животных, // М.,1998.- 256 с.
9. Зуев В.А. Международный научный семинар «Прионы и болезни мозга людей и животных» //Вопросы вирусологии. - 1997.- № 2.- С. 93-95.
10. Зуев В.А. От прионных болезней к проблеме старения и смерти //Вестник РАМН .- 2001. - № 11.- С.46-49.
11. Зуев В.А. Прионы - новый класс возбудителей инфекционных заболеваний //Антибиотики и химиотерапия.-1999. - № 10 .- С. 33-38.
12. Зуев В.А. Прионы - проблема, которая грозит стать бедствием //Российские медицинские вести. - 1998.- № 1.-С. 44-46.
13. Иванов П.А. Прионы и прионные инфекции //Компьютерные технологии в медицине. - 1998.- № 1 .- С.16-17.
14. Инге-Вечтомов С.Г. Прионы дрожжей и центральная догма молекулярной биологии //Вестник РАМН.- 2000.- Т.70, № 4 .- С. 299-306.
15. Комар А.А., Мелкий Р.Р. Дрожжевой прион URE3: от генетики до биохимии: Мини-обзор // Биохимия. - 1999.- Т. 64.- С. 1659- 1667.
16. Кемпбэлл П.Н. Губкообразные энцефалопатии крупного рогатого скота. //Вопросы биологической медицины и фармацевтической химии.-1998 .- № 4.- С. 34-40.

17. Кузнецов И.Б., Морозов П.С., Матушкин Ю.Г. Сохранение альфа-спиралей в прионовых белках //Генетика. - 1998.- № 2.- С.183-189.
18. В.М. Ройхель, Г.И. Фокина, С.Г. Соболев и др. О взаимосвязи возбудителей подострых трансмиссионных губкообразных энцефалопатий // Вопросы вирусологии.-1992.-Вып.37. - №3.- С.149-153.
19. Пилле Э.Р. Спонгиформная энцефалопатия крупного рогатого скота. //Вопросы вирусологии.- 1994.- №2.- С.50-53.
20. Н.А. Верещагин, Н.А. Завалишин, В.М. Ройхель Прионовые болезни: обзор литературы // Вестник РАМН.-1997.- №9. - С.50-57.
21. О.И. Кисилёв, П.А. Некрасов, О.Ю. Решетникова, А.А. Воробьёв Прионы и инфекции, вызываемые ими у человека и животных //Эпидемиология и инфекционные болезни. - 1998.- № 1.-С. 4-9.
22. Н.В. Верещагин, И.А. Завалишин, В.М. Ройхель Прионы и нейрогенеративные заболевания человека// Клиническая медицина.-1998.-№ 5.- С. 4-7.
23. Тер-Аванесян М.Д., Кушниров В.В. Прионы: инфекционные белки с генетическими свойствами: обзор //Биохимия. - 1999.- Т. 64.- С.1638-1647.
24. Тер-Аванесян М.Д., Шитикова И.Е., Завалишин И.А. Феномен прионов в медицине и биологии //Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 1999.- № 7. - С 984-996.

Прионы аурулар

С.С. Лапаев, Т.Д. Укбаева

Бұл әдеби шолуда жалпы адам мен жануарлардың прион ауруларының классификациясы берілген. Прионды аурулардың этиологиясы мен нейропатологиясы қарастырылған. Конформациялық өзгеру генетикасы мен прионды аурулардың дамуындағы PrP белогының генетикалық ролі сипатталған.

Түйінді сөздер: трансмиссивтік губка тәрізді энцефалопатия, скрепи ауруы, Крейцфельд-Якоб ауруы, Гертстман-Штреусслер-Шейнкер ауруы, фаталдық жанұялық ұйқысыздық, Куру, амилоидтық жиынтық, посттрансляциондық конформация.

Prion diseases

S.S. Lapaev, T.D. Ukbayeva

In review of the literature is given general categorization prion diseases of the human being and animal. It is considered etiology and nervous pathology of prion diseases. The described genetics conformational change, and genetic role in development of prion diseases.

Key words: transmissible spongiform encephalopathy, disease of the Scrapie, Kracefeld-Jakob, Gertstmann-Shtreussler-Shaneker, Fatal family insomnia, Kuru, amyloid plaques, posttranslational conformation.

УДК 577.112.322:616-003.822

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРИОННЫХ БЕЛКОВ

С.С. Лапаев, Т.Д. Укбаева

Евразийский Национальный университет им. Л. Н. Гумилева, Астана.

В обзоре литературы дана динамика заболеваемости губчатой энцефалопатии коров в Великобритании за период 1987 – I кв. 1996 г. Приведены современные литературные данные о физико-химических свойствах прионных белков. Описаны химическая структура прионных белков, генетическая структура и функции регуляторных элементов клеточных генов гомолога прионного белка PrP^C.

Ключевые слова: губчатая энцефалопатия, прионные белки, химическая структура прионных белков, физические свойства прионов, генетика прионных болезней.

В последнее время растет интерес к так называемым прионным болезням [1, 2, 3, 4]. Это связано, прежде всего, с эпидемией трансмиссивной спонгиозформной энцефалопатии крупного рогатого скота (синдром бешеной коровы) в ряде

европейских стран, главным образом в Великобритании (рисунок 1), на пике которой в 1992 г. регистрировалось около 1000 случаев заболеваний коров в неделю.

Пожалуй, немалый интерес вызывает и сам