**БИОХИМИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ВЛИЯНИЯ ПРИОНОВ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА**

Коцур В.Е , Стабровский С.С., Наконечная О.А.

Прионные заболевания – это особый вид тяжелых нейродегенеративных болезней человека и животных, которые вызываются особыми возбудителями - прионами, которые являются устойчивыми к кипячению, охлаждению, формалину, протеиназе К, хаотропным солям, радиации и ультрафиолетовому облучению. Прионы имеют точно такую же аминокислотную последовательность, как и нормальные (непатогенные белки), в результате чего они не распознаются лимфоцитами, которые не вырабатывает антитела против них, что приводит к возникновению множества смертельных заболеваний.

Известно, что на основе гена Prnp, который есть в генотипе большинства млекопитающих и птиц, клетки нашего организма синтезируют поверхностный мембранный белок PrP, который в основном экспрессируется в клетках нервной системы и лимфоретикулярной ткани. Выделяют 2 основные конформационные формы данного белка: PrPC – непатогенный белок и PrPSc - патогенный. Аминоконцевой район белка PrPC в растворе не структурирован, его карбоксиконцевая часть формирует глобулу и состоит из трех α-спиралей и короткого участка с β-структурой. Было обнаружено, что PrPC содержит 42% α-спиралей и 3% β-структур, тогда как PrPSc содержит 30% α-спиралей и 43% β-структур. Вследствие этого предположили, что приобретение инфекционных свойств белком PrP связано с конформационным переходом, при котором происходит образование β−складчатого слоя. В отличие от нормальной формы PrP, его патологическая форма устойчива к протеиназе К. Взаимодействие PrPSc с протеиназой К – один из клинических способов определения наличия прионов в организме.

Основными путями возникновения прионных заболеваний являются: прямое заражение, наследственно, спорадически (спонтанный механизм перехода является крайне маловероятным, за счет высокого энергетического барьера). Так или иначе, процесс развития прионного заболевания не отделим от процесса агрегации, т.к. для стабилизации белка PrPSc необходим олигомер или полимер данного белка, который выступает интермедиатом прионного превращения. При взаимодействии патогенного белка с непатогенным белком, происходит изменение конформации последнего. Образуется димер PrPSc-PrPC, который затем превращается в PrPSc-PrPSc. Затем происходит либо диссоциация данного димера на 2 патогенные формы, а затем агрегация с ядром (в противном случае произойдет превращение PrPSc в PrPSc), либо образование ядра, к которому будут агрегироваться последующие поколения патогенных прионных белков. По одной из версий, мультимер (ядро) PrPSc – имеет форму фибриллы, к концам которой агрегируются другие PrPSc белки; по иной версии эти олигомерные комплексы имеют форму близкую к мицелле, неструктурированную, служащую для образования патогенных белков в качестве матрицы в момент присоединения PrPC белка к комплексу.

Вовлекая все большее количество PrPC белков в патологический процесс с экспотенциальной скоростью, прионы индуцируют апоптоз инфицированных клеток. Доказана способность молекул PrPSc создавать блокаду репликации генома митохондрий и вызывать их дегенерацию. Накопление PrPSc в синаптических структурах и связанная с этим дезорганизация синапсов служат причиной развития глубоких неврологических дефектов и деменции. Вследствие повреждающего действия прионов происходит вакуолизация и гибель нейронов, в результате чего мозг визуально выглядит подобно губке (споингоформное перерождение).

Самые распространенные прионные заболевания: болезнь Крейтцфельда – Якоба, болезнь Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, болезнь куру, семейная фатальная инсомния (бессонница), болезнь Альпера (хроническая прогрессирующая спонгиозная энцефалопатия детского возраста).