

**ГИПОТЕЗА МЕХАНИЗМА ПОСТТРАНСЛЯЦИОННОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ
НОРМАЛЬНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ПРИОНОВ PrP^C
В АНОМАЛЬНЫЕ PrP^{Sc} ПРИОНЫ**

Тапбергенов С.О., Тапбергенов Т.С.
Семипалатинская Государственная медицинская Академия.
Семипалатинск, Казахстан

**HYPOTHESIS OF NORMAL CELLULAR PrP^C PRIONS POSTTRANSLATIONAL
TRANSFORMATION MECHANISM INTO ANOMALOUS PrP^{Sc} PRIONS**

Tapbergenov S.O., Tapbergenov T.S.
Semipalatinsk state medical academy. Semipalatinsk, Kazakhstan

Причиной появления аномальных прионов PrP^{Sc} является не копирование конформации с ранее поврежденного приона, а вызвано блокированием аномальными PrP^{Sc} прионами ферментных систем (тиоредоксинредуктаза, глутатионредуктаза, пролил-цис-транс-изомераза и дисульфидизомераза) контролирующих фолдинг полипептидных цепей нормальных PrP^C прионов, а также связано с нарушением функции шаперонов контролирующих фолдинг полипептидных цепей нормальных PrP^C прионов и сохранение их нативной структуры:

1. Аномальные прионные белки (PrP^{Sc}) нековалентно за счет гидрофобного взаимодействия связываясь с гидрофобными радикалами остатков аминокислот активного центра тиоредоксинредуктазы и глутатионредуктазы, ингибируют эффекты этих ферментов по восстанавливанию дисульфидных связей в белках, и тем самым останавливают формирование у различных белков и прежде всего у нормальных клеточных прионов PrP^C правильной третичной структуры.

2. Прионные белки типа PrP^{Sc} аналогичным механизмом ингибируют дисульфидизомеразу белков, разрезающей S—S-связи, что не дает секретиремым белкам, в том числе и нормальным прионам, после их переноса через мембраны эукариотических клеток достигнуть нужной конформации и тем самым способствуют спонтанному формированию у нормальных клеточных прионов PrP^C третичной структуры, характерной для аномальных прионов PrP^{Sc}.

3. Прионные белки типа PrP^{Sc} ингибируют пролил-цис-транс-изомеразу, контролирующей цис-транс-изомеризацию остатков пролина в полипептидных цепях, что нарушает лимитирующую стадию процесса образования правильной третичной структуры полипептидных цепей любых белков и в том числе нормальных клеточных прионов PrP^C.

4. Аномальный прионный белок PrP^{Sc} попадая в клетки, связывается с центральной гидрофобной полостью шаперона и вызывает блокирование его функций - «расплетание - укладку» нефолдированных белков, том числе и нормальных прионов. В результате этого укладка полипептидной цепи нормальных прионов PrP^C идет по типу β-структуры, что и приводит к трансформации их в аномальные прионы PrP^{Sc}.

5. В результате суммарных изменений активности ферментов фолдинга и функции шаперонов нормальные не фолдированные клеточные прионы превращаясь в PrP^{Sc} доставляются к клеточной мембране, где образуют белковые агрегаты, приводящие к нарушению функции и к гибели клеток.

Согласно положениям высказанной гипотезы, восстановление и стабилизация активности ферментов фолдинга и функции шаперонов может решить проблему конформационных болезней и может лечь в основу создания лекарств от неизлечимых на сегодняшний день заболеваний.