



Model propagacji prionów i mechanizm patogenezy

- [Wprowadzenie](#)
- [Przeczytaj](#)
- [Audiobook](#)
- [Sprawdź się](#)
- [Dla nauczyciela](#)



Model propagacji prionów i mechanizm patogenezy

U owiec została opisana choroba prionowa - scrapie czyli trzęsawka. Chore zwierzęta wykazują nerwowe zachowanie oraz wykonują nieskoordynowane ruchy. Obserwuje się u nich również drżenie oraz charakterystyczne drapanie, którego konsekwencją jest wycieranie wełny oraz powstawanie rozległych ran. Tak jak wszystkie choroby prionowe, scrapie zawsze kończy się śmiercią zwierzęcia.

Źródło: wikimedia.org, domena publiczna.

Obecnie znanych jest kilkanaście chorób prionowych. W większości częstotliwość ich występowania jest niewielka. Wyjątek stanowiło masowe wymieranie bydła na początku lat 90. XX wieku w Wielkiej Brytanii, które spowodowane było zakażeniami prionowymi wywołującymi gąbczastą encefalopatię bydła (BSE), potocznie zwaną „chorobą szalonych krów”. Zazwyczaj zakażenia kojarzą się z wtargnięciem do organizmu patogenu (np. wirusy, bakterie), który następnie wywołuje określoną chorobę. Jak jest w przypadku patologicznych białek prionowych? Czy podobnie wnikają one ze środowiska zewnętrznego do organizmu?

Twoje cele

- Wymienisz możliwe drogi zakażenia prionami.
- Wyjaśnisz sposób rozprzestrzeniania się prionów w organizmie.
- Wskażesz różnice pomiędzy prionami fizjologicznymi i patologicznymi.

Priony fizjologiczne

Priony fizjologiczne (PrP^{C} , ang. *cellular prion*) są białkami naturalnie występującymi w organizmie człowieka i innych kręgowców, a nawet niektórych owadów i drożdży. Informacja na temat ich budowy kodowana jest w genie *PRNP*. Białko PrP^{C} występuje głównie na powierzchni neuronów, komórek glejowych oraz leukocytach. Ich obecność stwierdzono również w komórkach wielu narządów m.in. serca, płuc, trzustki i żołądka. W prawidłowych komórkach pełnią one różnorodne funkcje biologiczne. Białko prionowe może jednak zmienić konformację i wtedy przekształca się w patologiczną formę „Sc” (PrP^{Sc}).



Schemat przedstawiający drugorzędową budowę prionu fizjologicznego.

Źródło: Ismail Jarmouni, wikipedia.org, licencja: CC BY-SA 4.0.

Struktura drugorzędowa prionów

Budowa przestrzenna PrP^{Sc} (**β -harmonijka**) wpływa na jego właściwości. Liniowa struktura zwiększa odporność białka na działanie czynników fizykochemicznych m.in. uniemożliwia trawienie nieprawidłowo złożonego białka przez proteinazę K w lizosomach.

Struktura drugorzędowa PrP^{C} głównie przyjmuje formę **α -helisy**, która przypomina zwiniętą wstążkę. W wyniku mutacji genu *PRNP* w komórkach somatycznych **konformacja** tego białka ulega zmianie. Łańcuch aminokwasowy tworzy postać liniową, zwaną **β -harmonijką**. Przewaga tej formy w budowie białka powoduje powstanie prionów patogennych (PrP^{Sc} , ang. *scrapie prion*).

Propagacja prionów

Rozwój chorób prionowych składa się z trzech faz.

I etap: Zakażenie i namnażanie

Zakażenie

- **zakażenie samorzutne:** Opisany wcześniej mechanizm powstawania PrP^{Sc} świadczy o tym, że priony w przeciwieństwie do wirusów czy bakterii, nie muszą wnikać do organizmu ze środowiska zewnętrznego, a mogą w nim powstawać.
- **dziedziczenie patogennych prionów:** Pojawienie się mutacji w *PRNP* w komórkach rozrodczych, powoduje dziedziczenie tej mutacji przez potomstwo.
- **drogą pokarmową:** Do zakażenia prionami może dojść również w wyniku spożycia zakażonego mięsa. Zakażenie zwierząt (krów) może nastąpić w przypadku żywienia zwierząt [mączką mięsno-kostną](#).
- **zabiegi medyczne:** Zakażenie prionami może nastąpić podczas zabiegów medycznych np. transplantacji rogówki czy przyjmowania hormonu wzrostu od zakażonego dawcy.

Namnażanie

II etap: migracja do ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

Namnożone PrP^{Sc} przedostają się do nerwów otaczających narządy i struktury układu limfatycznego, którymi docierają do mózgu i rdzenia kręgowego.

III etap: degeneracja układu nerwowego i śmierć organizmu.

Patogenne priony łączą się ze sobą tworząc agregaty w postaci włókien amyloidowych powodujących śmierć komórek nerwowych i rozwój choroby należącej do [pasażowalnych](#)

encefalopatii gąbczastych.

Ważne!

Istnieją doniesienia o możliwości przeniknięcia PrP^{Sc} przez skórę.

Układ odpornościowy w walce z prionami

W przypadku zakażeń prionowych nie obserwuje się indukcji swoistych przeciwciał. Brak skutecznej reakcji układu odpornościowego prawdopodobnie związany jest z wysoką homologią PrP^{Sc} w stosunku do PrP^C. Co więcej, stopień homologii genów *PRNP* pomiędzy gatunkami odzwierciedla prawdopodobieństwo przekroczenia barier gatunkowych.

Słownik

α -helisa

struktura drugorzędowa, w której grupa karbonylowa (C=O) jednego aminokwasu łączy się za pomocą wiązania wodorowego z wodorem grupy aminowej (N-H) aminokwasu. Połączenie to następuje co cztery aminokwasy łańcucha polipeptydowego.

β -harmonijka

struktura drugorzędowa, w której dwie części łańcucha polipeptydowego ustawiają się równolegle do siebie, tworząc strukturę liniową, grupa karbonylowa (C=O) jednego aminokwasu łączy się za pomocą wiązania wodorowego z wodorem grupy aminowej (N-H) aminokwasu, a grupy R znajdują się poniżej i powyżej struktury.

konformacja

układ przestrzenny atomów w cząsteczce chemicznej.

mączka mięsno-kostna

produkt pochodzenia zwierzęcego otrzymywany w wyniku spalania odpadów rzeźnych, stosowany jako dodatek do pasz zwierząt gospodarskich, nie jest przeznaczona do spożycia przez ludzi.

pasażowalne encefalopatie gąbczaste

choroby prionowe ludzi i zwierząt, spowodowane są nagromadzeniem w komórkach nerwowych nieprawidłowo pofałdowanych prionów, np. u ludzi – choroba Creutzfeldta-Jakoba, śmiertelna bezsenność; u bydła – gąbczasta encefalopatia bydła – BSE

Model propagacji prionów i mechanizm patogenezy

Pierwsze hipotezy na temat istnienia białek prionowych zostały wysunięte w 1982 roku przez Stanleya Bena Prusiner. Po 15 latach, za odkrycie tych białkowych struktur, naukowiec ten otrzymał Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii. Priony to struktury białkowe, które można podzielić na dwie grupy - czyli priony fizjologiczne PrP^C (C – cellular) oraz priony patogenne PrP^{Sc} (Sc – scrapie). Obecność i namnażanie się patogennego białka prionowego PrP^{Sc} w tkankach prowadzi do rozwoju tak zwanych pasażowalnych encefalopatii gąbczastych, do których należy między innymi choroba Creutzfeldta-Jakoba.

Choroby prionowe mogą pojawiać się w organizmie zarówno na drodze egzogennej, jak i endogennej. Egzogenna droga zakażenia może mieć postać pokarmową, ale również może mieć miejsce na drodze transfuzji krwi, prowadzącej do dostania się proteiny PrP^{Sc} do organizmu, czy poprzez zabiegi medyczne takie, jak transplantacja rogówki.

Zakażenia endogenne wynikają przede wszystkim ze spontanicznych mutacji w komórkach gospodarza. Mutacje te dotyczą genu PRNP. Gen ten koduje tak zwane priony fizjologiczne, czyli PrP^C. Mutacja tego genu powoduje powstanie prionów patogennych - PrP^{Sc}. Patologiczna postać proteiny prionowej (czyli PrP^{Sc}) ma powinowactwo do fizjologicznej formy czyli PrP^C. Postać patologiczna z łatwością wiąże się z formą fizjologiczną i tworzy z nią heterodimery. Połączenie formy patologicznej z formą fizjologiczną prowadzi do wymuszonej zmiany konformacji postaci fizjologicznej, w wyniku czego postać fizjologiczna przekształca się w postać patologiczną i powstaje homodimer, złożony z dwóch form patologicznych (PrP^{Sc}).

Po tej przemianie, homodimer rozpada się (dysocjuje) na dwie formy patologiczne białka prionowego, które zdolne są do łączenia się z kolejnymi postaciami fizjologicznym i przekształcania ich do form patologicznych. W opisany sposób przebiega właśnie replikacja czynnika infekcyjnego, która ma miejsce w tkankach limfoidalnych. Należy podkreślić, że czynnikiem infekcyjnym jest właśnie patologiczna postać białka prionowego - PrP^{Sc}. Pomimo, że patologiczne formy białka prionowego

(PrP^{Sc}), nie zawierają w swojej budowie kwasów nukleinowych, to zdolne są do namnażania się (poprzez przekształcanie cząsteczek białka z postaci fizjologicznej do postaci patologicznej) i tworzenia złogów w zainfekowanych tkankach. Konformacja patologicznej formy proteiny prionowej jest spłaszczona, co sprawia, że jest odporna na trawienie przez enzymy (proteazy) i tym samym niemożliwa jest jej degradacja. Co więcej, ta patologiczna forma białka prionowego jest odporna na działanie wysokich temperatur, promieniowanie UV, a także substancje chemiczne i standardową sterylizację.

Po replikacji i namnożeniu się czynnika infekcyjnego (PrP^{Sc}), czyli patologicznej formy białka prionowego, dochodzi do jego transmigracji z obwodowych obszarów organizmu do ośrodkowego układu nerwowego, czyli mózgu i rdzenia kręgowego. Transmigracja czynnika infekcyjnego odbywa się drogą nerwów współczulnych i przywspółczulnych. Na skutek akumulacji złogów patologicznej postaci prionowej (PrP^{Sc}) oraz proliferacji (czyli namnażania) astrocytów dochodzi do przekształcenia tkanki mózgowej w strukturę przypominającą gąbkę. Wszystkie te zmiany prowadzą do uszkodzenia i śmierci neuronów, co nieuchronnie prowadzi do śmierci organizmu.

Model propagacji prionów i mechanizm patogenezy.

Źródło: Englishsquare.pl Sp. z o. o., Katarzyna Banaszczyk, licencja: CC BY-SA 3.0.

Polecenie 1

Wyjaśnij, jaka jest zależność pomiędzy stężeniem PrP^C w zakażonej komórce a intensywnością namnażania PrP^{Sc}. Weź pod uwagę funkcję PrP^C i sposób powstawania PrP^{Sc}.

Polecenie 2

Wyjaśnij, jak powstaje choroba prionowa. W odpowiedzi uwzględnij zarówno drogę egzogenną, jak i endogenną.

Sprawdź się

Pokaż ćwiczenia:   

Ćwiczenie 1



Zaznacz poprawne dokończenie zdania. Choroby prionowe wywoływane są przez:

- ☐ PrP^C pochodzenia środowiskowego i powstałego w wyniku mutacji genu *PRNP*
- ☐ PrP^{Sc} pochodzenia środowiskowego i powstałego w wyniku mutacji genu *PRNP*
- ☐ PrP^C powstałego w wyniku mutacji genu *PRNP*.
- ☐ PrP^{Sc} powstałego w wyniku mutacji genu *PRNP*.

Ćwiczenie 2



Wybierz możliwe drogi zakażenia prionami.

- ☐ spożycie zakażonego mięsa
- ☐ spożycie mięsa zawierającego PrP^C
- ☐ dziedziczna mutacja w *PRNP* w komórkach rozrodczych
- ☐ samorzutne powstawanie PrP^{Sc}
- ☐ droga kropelkowa
- ☐ dziedziczna mutacja w genie *PRNP* w komórkach somatycznych

Ćwiczenie 3



Wskaż twierdzenia zawierające prawdziwe informacje.

- ☐ Priony występują naturalnie tylko u ssaków.
- ☐ Replikacja prionów odbywa się w narządach i strukturach układu limfatycznego.
- ☐ Choroby prionowe są nieuleczalne i śmiertelne.
- ☐ Patogenne priony przedostają się z jelita naczyniami krwionośnymi do narządów limfatycznych.

Ćwiczenie 4



Dopasuj odpowiednie cechy charakteryzujące priony fizjologiczne i patogenne.

PrP^{Sc}

Nie przemieszczają się w organizmie

Przeważa struktura α -helisy

PrP^C

Odporne na działanie czynników fizykochemicznych

Przemieszczają się w organizmie

Podatne na działanie czynników fizykochemicznych

Przeważa struktura β -harmonijki



	Prawda	Fałsz
Replikacja prionów polega na czasowym łączeniu się prionów patogennych z fizjologicznymi i zmianie konformacji prionów fizjologicznych z β -harmonijki na α -helisę.	☐	☐
Pojawienie się choroby prionowej spowodowanej mutacją w genie <i>PRNP</i> w komórce somatycznej u jednego z rodziców daje 75% prawdopodobieństwo przekazania choroby potomstwu.	☐	☐
W propagacji prionów istotną rolę odkrywa układ limfatyczny.	☐	☐
Głównym miejscem namnażania prionów jest śledziona, migdałki i węzły chłonne.	☐	☐

Ćwiczenie 6



U szereguj w odpowiedniej kolejności etapy propagacji prionów w wyniku zakażenia drogą pokarmową.

Spożycie mięsa skażonego prionami patogennymi.



Zmiana konformacji prionów fizjologicznych.



Przeniknięcie PrP^{Sc} do naczyń limfatycznych.



Przylączenie prionów patogennych do fizjologicznych.



Tworzenie włókien amyloidowych.



Przeniknięcie PrP^{Sc} do komórek nerwowych.



Przeniknięcie PrP^{Sc} do narządów i struktur układu limfatycznego.



Przeniknięcie PrP^{Sc} do tkanki limfatycznej układu pokarmowego.



Niszczzenie komórek nerwowych i degradacja układu nerwowego.



Ćwiczenie 7



Utrzymanie homeostazy organizmu w dużej mierze zależy od równowagi pomiędzy reakcjami syntezy i rozkładu. Reakcje rozkładu mogą pełnić funkcję ochronną organizmu, ponieważ egzogenne białka bądź nieprawidłowo zsintetyzowane cząsteczki mogą być rozkładane przy udziale odpowiednich enzymów w lizosomach.

Wyjaśnij, dlaczego PrP^{Sc} nie ulegają degradacji w lizosomach.

Ćwiczenie 8



Wyjaśnij, dlaczego tworzenie włókien amyloidowych jest kluczowym etapem w patogenezie chorób prionowych.

Dla nauczyciela

Autor: Anna Juwan

Przedmiot: Biologia

Temat: Model propagacji prionów i mechanizm patogenezy

Grupa docelowa: uczniowie III etapu edukacyjnego – kształcenie w zakresie rozszerzonym

Podstawa programowa:

Zakres rozszerzony

Treści nauczania – wymagania szczegółowe

XII. Wirusy, wiroidy, priony

2. Wiroidy i priony – swoiste czynniki infekcyjne. Uczeń:

2) opisuje priony jako białkowe czynniki infekcyjne będące przyczyną niektórych chorób degeneracyjnych OUN (choroba Creutzfeldta-Jakoba, choroba szalonych krów BSE).

Kształtowane kompetencje kluczowe:

- kompetencje cyfrowe;
- kompetencje osobiste, społeczne i w zakresie umiejętności uczenia się;
- kompetencje matematyczne oraz kompetencje w zakresie nauk przyrodniczych, technologii i inżynierii.

Cele operacyjne (językiem ucznia):

- Wymienisz możliwe drogi zakażenia prionami.
- Wyjaśnisz sposób rozprzestrzeniania się prionów w organizmie.
- Wskażesz różnice pomiędzy prionami fizjologicznymi i patologicznymi.

Strategie nauczania:

- konstruktywizm;
- konektywizm.

Metody i techniki nauczania:

- z użyciem komputera;
- ćwiczenia interaktywne;

- praca z audiobookiem;
- śniegowa kula.

Formy pracy:

- praca indywidualna;
- praca w parach;
- praca w grupach;
- praca całego zespołu klasowego.

Środki dydaktyczne:

- komputery z głośnikami, słuchawkami i dostępem do internetu;
- zasoby multimedialne zawarte w e-materiale;
- tablica interaktywna/tablica, pisak/kreda;
- telefony z dostępem do internetu.

Przed lekcją:

1. **Przygotowanie do zajęć.** Nauczyciel loguje się na platformie i udostępnia uczniom e-materiał „Model propagacji prionów i mechanizm patogenezy”. Prosi uczestników zajęć o rozwiązanie ćwiczenia nr 3 (w którym mają za zadanie wskazać twierdzenia dotyczące tematy lekcji zawierające prawdziwe informacje) z sekcji „Sprawdź się” na podstawie treści w sekcji „Przeczytaj”.

Przebieg lekcji

Faza wstępna:

1. Nauczyciel wyświetla na tablicy temat lekcji oraz cele zajęć, omawiając lub ustalając razem z uczniami kryteria sukcesu.
2. **Raport z przygotowań.** Nauczyciel, za pomocą dostępnego w panelu użytkownika raportu, sprawdza, którzy uczniowie zapoznali się z udostępnionym e-materiałem i wykonali zadane ćwiczenie. Jeśli odpowiedzi uczniów bardzo się różnią lub ćwiczenie okazało się trudne, nauczyciel omawia je na forum.

Faza realizacyjna:

1. **Praca z multimedialnym („Audiobook”).** Uczniowie zapoznają się z audiobookiem i wynotowują najistotniejsze informacje.
2. **Kula śniegowa.** Nauczyciel informuje uczniów, że będą pracować metodą kuli śniegowej, poszukując w udostępnionym e-materiale odpowiedzi na następujące pytania:
 - Co to jest PrPC oraz PrPSc?
 - Jaka jest zależność pomiędzy stężeniem PrPC w zakażonej komórce a intensywnością

namnażania PrPSc?

- Jak powstaje choroba prionowa?
- Jakie są możliwe drogi zakażenia prionami?
- W jaki sposób rozprzestrzeniają się priony w organizmie?
- Czym różnią się priony fizjologiczne i patologiczne?

Nauczyciel objaśnia wspomnianą wyżej metodę i wynikające z niej kolejne etapy pracy:

- 1) najpierw uczniowie będą indywidualnie opracowywać odpowiedzi na zadane pytania;
- 2) potem połączą się w pary i porównają swoje propozycje, a na osobnej kartce zapiszą wspólne odpowiedzi;
- 3) kolejnym krokiem będzie połączenie się par w czwórki, które – jak poprzednio – skonfrontują swoje odpowiedzi;
- 4) uczniowie utworzą 8-osobowe zespoły i znów porównają swoje propozycje;
- 5) przedstawiciele poszczególnych zespołów 8-osobowych zaprezentują na forum klasy uzgodnione w grupie odpowiedzi.

3. **Utrwalenie wiedzy i umiejętności.** Nauczyciel przechodzi do sekcji „Sprawdź się”. Uczniowie wykonują indywidualnie ćwiczenia interaktywne nr 7 (w którym mają za zadanie wyjaśnić – na podstawie przedstawionych informacji – dlaczego PrP^{Sc} nie ulegają degradacji w lizosomach) oraz nr 8 (w którym mają za zadanie wyjaśnić, dlaczego tworzenie włókien amyloidowych jest kluczowym etapem w patogenezie chorób prionowych), a następnie porównują swoje odpowiedzi z kolegą lub koleżanką.

Faza podsumowująca:

1. Uczniowie rozwiązują ćwiczenie nr 5 (typu „prawda/fałsz”) z sekcji „Sprawdź się”. Następnie przygotowują podobne zadanie dla osoby z pary: tworzą trzy prawdziwe lub fałszywe zdania dotyczące tematu lekcji. Uczniowie wykonują ćwiczenie otrzymane od kolegi lub koleżanki.
2. Nauczyciel wyświetla treści zawarte w sekcji „Wprowadzenie” i na ich podstawie dokonuje podsumowania najważniejszych informacji przedstawionych na lekcji. Wyjaśnia także wątpliwości uczniów.

Praca domowa:

1. Wykonaj ćwiczenia nr 1, 2, 4 i 6 z sekcji „Sprawdź się”.

Materiały pomocnicze:

- Jane B. Reece i in., „Biologia Campbella”, tłum. K. Stobrawa i in., Dom Wydawniczy REBIS, Poznań 2021.
- „Encyklopedia szkolna. Biologia”, red. Marta Stęplewska, Robert Mitoraj, Wydawnictwo Zielona Sowa, Kraków 2006.

Dodatkowe wskazówki metodyczne:

- Uczniowie mogą przed lekcją zapoznać się z materiałem w sekcji „Audiobook”, aby aktywnie uczestniczyć w zajęciach i pogłębić swoją wiedzę.