

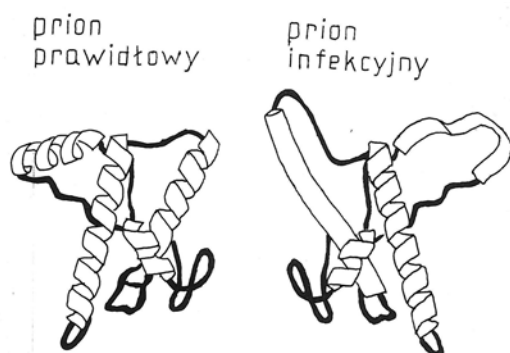
PRIONY – POZNAJ PODSTĘPNE I ZABÓJCZE BIAŁKA

Gerard Podedworny (Łódź)

Ludzie od wieków obawiają się chorób, które niejednokrotnie niosą ze sobą śmierć i cierpienie. Przed kilkunastoma laty światem nauki wstrząsnęło wykrycie prionów – bardzo groźnych czynników chorobotwórczych. Jak działają owe zabójcze białka i czy rzeczywiście należy się ich obawiać?

Pod koniec XX wieku Stanley Prusiner dokonał przełomowego odkrycia – wykrył priony, tzw. białka PrP, a także sformułował teorię, jakoby mogły one wywoływać choroby. Mimo, że wyniki jego badań wzbudziły kontrowersje, za swoje osiągnięcia został w 1997r. odznaczony Nagrodą Nobla z dziedziny medycyny.

Priony to białkowe cząstki. Geny kodujące ich syntezę występują w materiale genetycznym wielu organizmów, np. ssaków, ptaków czy owadów. Nie poznano dotychczas funkcji prawidłowych białek prionowych. Wiadomo jednak, iż pod wpływem nieznanых czynników normalnie wykształcone białka PrP mogą zmienić swą konformację, czyli układ przestrzenny, stając się białkami zakaźnymi (Ryc. 1).

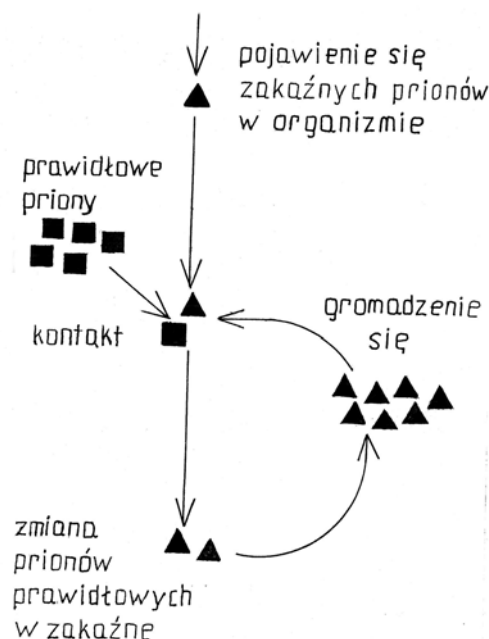


Ryc. 1. Rysunek przedstawia białka prionowe o prawidłowej i niewłaściwej konformacji. Prawidłowe białko PrP charakteryzuje łańcuch skręcony. Natomiast prion infekcyjny ma łańcuch płaski i rozkręcony. Zadaptowano z artykułu w kwartalniku „Alergia”, nr 4(15), 2002r., autor: Zbigniew Hałat.

Co ciekawe, mimo zmiany budowy przestrzennej, nie zmienia się sekwencja aminokwasowa tych cząstek. Infekcyjne priony wzbudzają szczególne zainteresowanie naukowców jako wyjątkowo niebezpieczne czynniki chorobotwórcze, jakże różniące się od dobrze zbadanych bakterii albo wirusów.

Otóż białka prionowe wywołujące choroby są odporne na rozkład enzymatyczny oraz rozpuszczalniki

organiczne. Nie zagraża im również wysoka temperatura, nawet do 100°C, a więc nie giną podczas gotowania. Ponadto mogą ulegać samopowielaniu. Godnym uwagi jest fakt, że priony właściwie nie posiadają żadnych kwasów nukleinowych. Wpływają na strukturę prawidłowych prionów, upodabniając je do siebie. W ten sposób mogą rozprzestrzeniać się w organizmie (Ryc. 2). Wspomniane cechy czynią infekcyjne białka PrP niezwykle groźnymi patogenami. Czy mamy się zatem czego lękać?



Ryc. 2. Schemat dotyczy rozprzestrzeniania się prionów zakaźnych w organizmie. Priony zakaźne oddziałują na priony prawidłowe, zmieniając ich strukturę przestrzenną na niewłaściwą. Cykl zachodzi bez reakcji obronnej organizmu. Praca własna na podstawie <http://ru.wikipedia.org/wiki/прионы>.

Aby odpowiedzieć na to pytanie, należy przejść do ogólnej charakterystyki chorób prionowych, nazywanych fachowo pasażowalnymi encefalopatiami gąbczastymi. Są to schorzenia ośrodkowego układu nerwowego. Mają charakter demencyjny – priony uszkadzają tkankę nerwową mózgu i powodują otępienie oraz zaburzenia pamięci. Co gorsza, pojawienie się patogennych prionów nie wywołuje reakcji obronnej organizmu, gdyż są one rozpoznawane jako cząstki białkowe powszechnie występujące w tkance nerwowej. Na domiar złego choroby prionowe zawsze prowadzą do śmierci organizmu. Nie wynaleziono

bowiem żadnej skutecznej metody ich leczenia. A zatem rozprzestrzenienie się tego rodzaju choroby mogłoby być tragiczne w skutkach (epidemia kuru wśród prymitywnych plemion Papui-Nowej Gwinei, spowodowana rytualnymi ucztami kanibalistycznymi, podczas których wcierano w twarzę mózgi zmarłych, przyczyniła się do niemal całkowitego wymarcia wielu osad).

Chorobami wywoływanymi przez priony można zarazić się m.in. poprzez spożycie zakażonej tkanki nerwowej zwierząt. Wówczas infekcyjne priony dostają się do jelit, stamtąd najprawdopodobniej z chłonką wędrują do narządów układu limfatycznego, takich jak śledziona, migdałki lub węzły chłonne, gdzie zaczynają się namnażać. Ostatecznie dostają się do ośrodkowego układu nerwowego za pośrednictwem tkanki nerwowej występującej w narządach limfatycznych (Ryc. 3). Oprócz wspomnianej wyżej metody istnieje możliwość zakażenia prionami podczas zabiegów chirurgicznych (szczególnie przy przeszczepianiu narządów bądź przetaczaniu krwi, kiedy dawca był nosicielem choroby) albo odziedziczenia mutacji genu powodującego syntezę infekcyjnych cząstek prionowych.

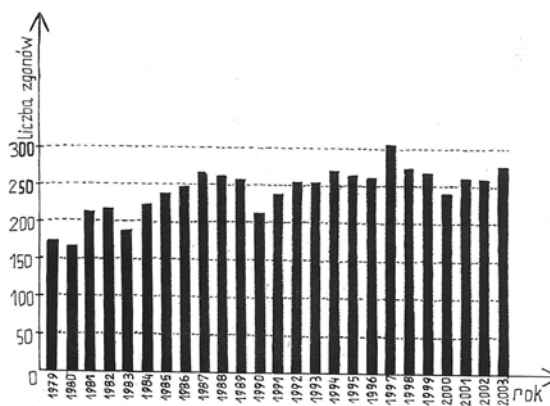


Ryc. 3. Wędrowka prionów u człowieka przy zakażeniu drogą pokarmową. Kluczowe znaczenie dla rozprzestrzeniania się prionów w organizmie mają naczynia chłonne układu pokarmowego. Chorobotwórcze białka gromadzą się w organizmie, powodując powstawanie złogów uważanych przez badaczy za przyczynę encefalopatii gąbczastych. Praca własna.

W takim razie warto zastanowić się, czy choroby prionowe, podobnie jak wirusowe czy bakteryjne, mogą przenosić się między różnymi gatunkami. Odpowiedź jest twierdząca – schorzenie może przenieść

się np. z bydła chorego na BSE (chorobę szalonych krów) do organizmu człowieka. Nie dotyczy to jednakże wszystkich przypadków, gdyż istnieją bariery naturalne, które mogą zapobiegać przeniesieniu się choroby między różnymi gatunkami.

Jedną z ważniejszych pasażownych encefalopatii gąbczastych ludzi jest choroba Creutzfeldta-Jakoba. Bezpośrednio wywołuje ją nagromadzenie białek prionowych o niewłaściwej strukturze przestrzennej w ośrodkowym układzie nerwowym. Choroba przebiega bez reakcji odpornościowej organizmu, który nie rozpoznaje własnych białek jako czynników chorobotwórczych. Chorobę Creutzfeldta-Jakoba charakteryzuje również długi okres inkubacji (czasu do pojawienia się pierwszych objawów choroby), mogący trwać nawet trzydzieści lat. Główne objawy tego schorzenia to ośpienie, zaniki pamięci, utrata mimiki, a także drgawki. W ostatnim stadium pacjent umiera. Jest to najczęściej występująca encefalopatia gąbczasta u ludzi (Ryc. 4).



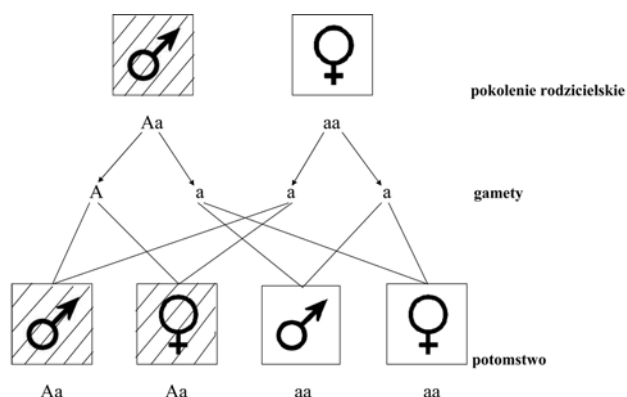
Ryc. 4. Wykres przedstawia liczbę zgonów na skutek choroby Creutzfeldta-Jakoba w Stanach Zjednoczonych w latach 1979-2003. Największą śmiertelność odnotowano w 1997r. Wykres sporządzono na podstawie danych z Departamentu Zdrowia i Opieki Socjalnej Stanów Zjednoczonych.

Inna choroba prionowa to tzw. trzęsawka nazywana z angielska *scrapie*. Dotyka zwierzęta, głównie kozy i owce. Jej przebiegowi towarzyszą uciążliwe objawy, np. swędzenie skóry, z powodu którego chore osobniki ustawicznie ocierają się o napotkane przedmioty wywołując bolesne rany. Oprócz tego zwierzęta są nadpobudliwe oraz osłabione, odczuwają nadmierne pragnienie. Koniec końców trzęsawka prowadzi do niedowładu kończyn, a potem śmierci w następstwie osłabienia organizmu. Co ciekawe, podejrzewa się, iż wspomniana wcześniej choroba szalonych krów została wywołana przez podanie bydła paszy wzbogaconej szczątkami owiec padłych na skutek *scrapie*.

Kolejną jednostką chorobową wywoływaną przez prionowe białka infekcyjne jest śmiertelna bezsenność rodzinna. Zapadają na nią ludzie. Schorzenie to

ma iście przerażający przebieg – chorzy cierpią na zaburzenia snu, ataki paniki i halucynacje. Ponieważ pacjenci nie mogą spać, ich organizm ulega wycieńczeniu. Na koniec pojawia się demencja, a potem następuje zgon. Chorobę wywołuje mutacja genu, z powodu której w organizmie wytwarzane są priony. Ich nagromadzenie doprowadza do uszkodzenia części mózgu odpowiedzialnej za regulację snu. Śmiertelna bezsenność jest dziedziczona autosomalnie dominująco, co oznacza, że ujawnia się już u heterozygoty, mimo iż drugi allel z pary jest prawidłowy (Ryc. 5). Warto podkreślić, że to choroba nieuleczalna, zaś przyjmowanie leków na bezsenność jest bezowocne.

Omówione powyżej choroby stanowią tylko kilka przykładów pasażowalnych encefalopatii gąbczastych. Jest ich więcej, dotyczą różnorodnych gatunków (Tab. 1).



Ryc. 5. Dziedziczenie chorób autosomalnie dominująco (osobniki chore zakreślano). Do zachorowania wystarczy odziedziczenie po którymś z rodziców jednego wadliwego allela. Choroba ujawnia się niezależnie od płci. Praca własna.

Tab. 1. Zestawienie wybranych chorób prionowych. Praca własna.

Choroby prionowe	
Polska nazwa	Gatunek, którego dotyczy
choroba Creutzfeldta-Jakoba	człowiek
śmiertelna bezsenność rodzinna	człowiek
kuru	człowiek
trzęsawka	owca, koza
choroba szalonych krów (BSE)	krowa
encefalopatia gąbczasta kotów	kot domowy
pasażowalna encefalopatia norek	norka amerykańska
przewlekła choroba wyniszczająca jeleniowatych	jeleń, mulak, łoś, wapiti

Na zakończenie pragnę poruszyć jeszcze pewien bardzo ciekawy fakt – priony wykryto również w drożdżach piekarniczych, grzybach powszechnie używanych w niemal każdym gospodarstwie domowym. Na szczęście nie stanowi to dla nas zagrożenia, gdyż nie wywołują one żadnych chorób. Białka te występują jednakże w dwóch alternatywnych strukturach przestrzennych o takiej samej sekwencji aminokwasów. Ponadto mogą gromadzić się w komórkach. Wywołuje to różnorodne zmiany fenotypu drożdży, czyli zespołu ich cech.

Nad funkcjami prionów w drożdżach stale prowadzone są badania. Na ich podstawie sformułowano bardzo interesującą hipotezę, że białka prionowe w drożdżach mają związek z przystosowaniem tych organizmów do środowiska. Priony, powodując zmiany fenotypu, ułatwiają drożdżom przetrwanie w zmieniających się warunkach bytowania. Oczywiście to tylko jedna z hipotez. Być może kolejne badania pozwolą dogłębnie poznać to zjawisko.

Białka PrP od wielu lat wzbudzają ogromne zainteresowanie naukowców. Badaczami kieruje przede wszystkim chęć wynalezienia skutecznego lekarstwa na pasażowalne encefalopatie gąbczaste. Niestety wszystkie stosowane dotychczas substancje nie przyniosły żadnych rezultatów, a ludzkość wciąż pozostaje bezsilna wobec tych chorób, nieuchronnie prowadzących do śmierci organizmu. Być może wykorzystanie wspomnianych pokrótce prionów drożdżowych do badań pozwoli poczynić pewne kroki w tej dziedzinie? Pozostaje nam zatem mieć nadzieję, że nauka otworzy przed nami efektywne metody leczenia, które staną się naszą bronią w walce ze śmiertelnymi chorobami prionowymi.