

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. Ukbaeva

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

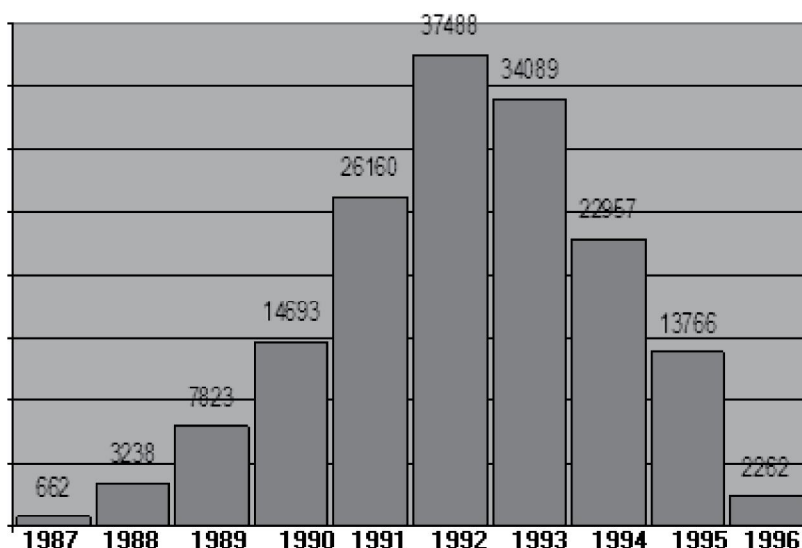


Рисунок 1-Динамика подтверждения случаев губкообразной энцефалопатии коров в Великобритании (за 1987 – I кв. 1996 гг.)

возбудитель инфекции – прион, который по своим таксономическим характеристикам не входит ни в один класс известных на сей день агентов инфекционных заболеваний [5, 6, 7].

Прионы являются мелкими (по размерам) инфекционными частицами белковой природы, полностью резистентными к любым способам инактивации, приводящим к деструкции или повреждению нуклеиновых кислот. В очищенных инфекционных прионах не определяются нуклеиновые кислоты и не обнаруживаются вирусоподобные частицы. Прионы вызывают скреппи и другие спонгиозные энцефалиты человека и животных [8, 9, 10].

Прионы, накапливаясь в нервной ткани, образуют палочковидные элементы, которые полиморфны и представлены гладкими, лентообразными и скрученными спиралевидными структурами. По ультраструктурным и гистохимическим свойствам эти элементы идентичны амилоиду. Этот амилоидоподобный материал неинфекционен, инфекционны только индивидуальные молекулы прионов. Фибриллы белка PrP (Prion Protein имеют гетерогенные размеры по длине – 25-550нм., диаметр фибрилл – 11 нм [8, 11].

Основной инфекционной формой прионов является конформер PrP^{Sc} (Sc-scrapie). В процессе посттрансляционного (котрансляционного) взаимодействия с нормальным клеточным белком PrP^C(Cell-клетка), кодирующимся одноптипным геном хромосом животных и человека, PrP^{Sc} индуцирует в нем структурные (конформационные) превращения, что делает PrP^C необратимо инфекционным и, следовательно, подобным PrP^{Sc}. Таким образом, синтез (репликация) PrP^{Sc} полностью зависит от экспрессии гена, кодирующего PrP^C. Прионы, в отличие от вирусов, не обладают автономным или хотя бы частично зависимым

от хозяина репликативным механизмом. Они значительно проще даже субвирусных частиц, например вируса гриппа или ретровирусов, которые включают в себя ферменты репликации. Их можно сравнить только с виридами, состоящими из одной нуклеиновой кислоты (НК), например с вирусом гепатита D (HDV), однако это сравнение можно проводить только на физико-химическом уровне, а никак не на биологическом, т. к. присутствие генома предусматривает процесс матричной репликации, что нельзя даже обсуждать для белковых инфекционных агентов. Поэтому еще раз следует подчеркнуть, что прионы состоят только из белка, кодирующегося хромосомным геномом, в то время как вирусы состоят из белков, НК и других компонентов, например липидной мембраны или жестко упакованного капсида. В процессе репликации прионы не почкуются в мембранах, не формируют специфических, свойственных вирусам частиц.

В прионах различных видов наблюдаются достаточно серьезные отличия в первичной структуре, которые затрагивают так называемую амилоидогенную область, определяющую способность к преодолению межвидовых барьеров [16, 19].

У возбудителей трансмиссивной губчатой энцефалопатии (далее - ТГЭ) были обнаружены свойства, которые значительно отличались от таковых у всех известных вирусов. Так прионы, полностью резистентны к физическим воздействиям и органическим реагентам. А именно, ТГЭ оказались устойчивыми к действию β-пропиолактона, формальдегида, глютаральдегида, нуклеаз (РНК-азы, ДНК-азы I), нагревания до 80° С (при неполной инактивации даже в условиях кипячения), УФ-лучей, ионизирующей радиации, ультразвука, органических растворителей (толуола, ксилола, этанола), неионным и неденатурирующим ионным детергентам.

И менее резистентны к следующим воздействиям: этиловому эфиру, ацетону, этиленоксиду, автоклавированию при 134°C в течение 15 минут, протеазам (проназе, трипсину, протеиназе К), денатурирующим ионным детергентам типа додецилсульфата Na, мочеvine и некоторым другим.

Кроме того, прионы и инфекции, вызываемые ими, обладают уникальными биологическими особенностями. Так, например, у носителей прионных заболеваний регистрируется очень длительный инкубационный период, практически полное отсутствие хозяйского иммунного ответа на инфекцию. В процессе инфекции развивается спонгиоз, массовый апоптоз нейронов, глиоз. Интересно, что инфекция и ее основные проявления могут быть вызваны отдельными пептидными фрагментами прионов или мини-прионами, представляющими собой сильно деградированные варианты зрелого PrP. Отсутствуют процессы организованной самосборки и образования вирусных частиц, как у вирусов. Прионы, как индивидуальные белки, способны распознавать специфические рецепторы на поверхности клетки. В изолированных прионах полностью отсутствуют специфические нуклеиновые кислоты и их фрагменты, хотя при этом им свойственно связываться с нуклеиновыми кислотами. Прионные инфекции не реагируют на иммуносупрессивную терапию. Кроме того, прионам свойственен необычайно высокий уровень резистентности к химическим и физическим факторам. Что нетипично даже для термостабильных белков. И, что не мало важно для патогенности, так это то, что прионы индуцируют образование амилоида, резистентного к протеазной обработке.

Белок PrP^C является относительно простым. Так, PrP^C человека имеет протяженность всего

254 аминокислотных остатка. В клетках PrP^C, как и большинство белков, синтезируется в виде предшественника, подвергающегося в последующем протеолитическому созреванию и посттрансляционной модификации.

Образование устойчивых к протеазам форм PrP^C, т. е. переход в состояние PrP^{Sc}, сопровождается не только значительными изменениями физико-химических свойств белка, но и протеолитическим отщеплением N-концевого участка вплоть до частичного удаления так называемых октоповторов, обогащенных глицином, хотя при этом белок PrP в различных формах имеет весьма выраженную гетерогенность.

При попадании в здоровую клетку PrP^{Sc} катализирует переход клеточного белка PrP^C в прионную конформацию. Накопление прионного белка сопровождается его агрегацией, образованием высокоупорядоченных фибрилл (амилоидов), что в конце концов приводит к гибели клетки. Высвободившийся прион оказывается способен проникать в соседние клетки, также вызывая их гибель.

Прионный белок в своей нативной форме - PrP^C играет чрезвычайно важную роль в физиологии организма. Он участвует в процессе передачи нервных импульсов и, самое главное, клеточный прионный белок PrP^C играет важную роль в поддержании так называемых циркадиальных ритмов, регулирующих суточные циклы активности и покоя в клетках и в организме в целом.

Конверсия, о которой упоминалось выше, белка PrP^C в белок PrP^{Sc} представляет собой посттрансляционный процесс, включающий глубокое конформационное изменение, которое и является фундаментальным событием, лежащим в основе размножения инфекционных прионов (Рисунок 2).

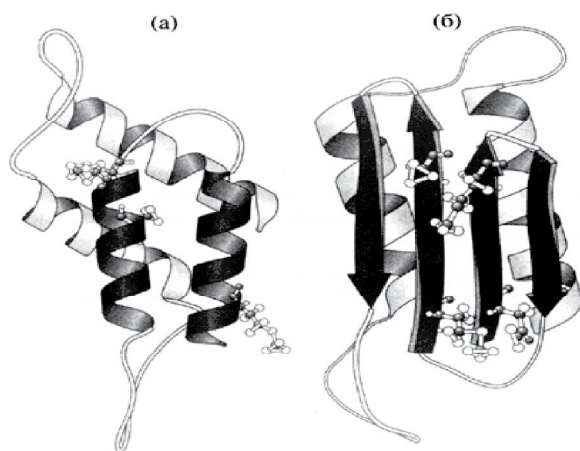


Рисунок 2- Конформация нативного (а) и прионизированного (б) белка

Таким образом, процесс накопления инфекционного прионного белка происходит не в результате синтеза в зараженном организме молекул PrP^{Sc} de

ново, а вследствие конформационных изменений уже синтезированных нативных молекул PrP^C (рисунок 3).

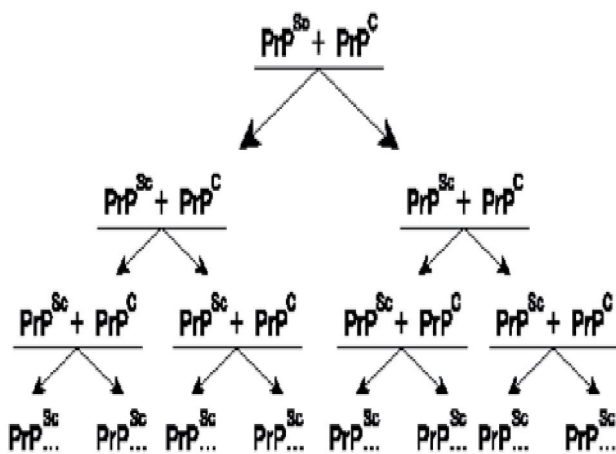


Рисунок 3- Лавинообразная схема геометрически прогрессирующего накопления патогенного белка – приона

Причем, в данном посттрансляционном процессе определенную роль играет еще один белок, выполняющий функцию шаперона [19, 20].

Относительно недавно была полностью расшифрована пространственная структура приона человека. Теперь подробнее рассмотрим молекулярные особенности строения прионов, их первичную, вторичную и третичную структуры.

Процесс самосборки индивидуальных белков включает в себя три основные стадии:

- Формирование основных элементов вторичной структуры (главным образом, α - и β -спиралей);
- Гидрофобный коллапс;
- Нуклеацию и конденсацию.

Вместе с тем, эти стадии могут осуществляться не последовательно, а независимо, что определяется первичной структурой полипептидной цепи.

Ряд аминокислотных замен в природном белке-прионе приводит к значительным изменениям вторичной структуры белка, когда стабильная α -спираль на жесткий и реакционно открытый β -мотив. То обстоятельство, что прионы значительно обогащены Pro и Gly и содержат кластеры этих аминокислот, позволяет их отнести к уникальным белкам, проявляющим способность к агрегации и образованию полимерных надмолекулярных структур, хорошо известных, например, для коллагена или фиброина шелка тутового шелкопряда. Названные аминокислоты поддерживают в полипептидной цепи жесткую β -структуру. При переходе от PrP^C к PrP^{Sc} наблюдается уменьшение числа α -спиральных участков, повышение β -структуры от 3% до 43%.

β -структурные домены определяют способность прионов к образованию внутриклеточных включений, морфологически проявляющихся типичным амилоидом. Дополнительные замены приводят к сильным

изменениям стабильности α -спирализованных доменов, что вызывает усиление агрегативной активности прионов. Причем наличие на карбоксильном конце трансляционных предшественников прионов кластера остатков Лей и Иле свидетельствуют о том, что эта область путем лейцин-зиппер взаимодействия может инициировать ди- и олигомеризацию прионов с последующим образованием амилоида, когда по тем или иным причинам она не отщепляется в процессе протеолитического созревания, например при наличии мутаций в этом домене. При этом в нормальных условиях эта С-концевая часть удаляется в результате селективного протеолиза. Поэтому сама по себе молекулярная организация белка-приона при малейших изменениях его первичной структуры может сопровождаться изменением его молекулярного состояния и приводить к образованию амилоидных накоплений в виде полимерных агрегатов – амилоида. Агрегация прионов через β -структурные домены напоминает упаковку вирусного капсида, когда множественные β -тяжи формируют жестко структурированные гелеобразные слои оболочки вируса. Именно этим и объясняется высокотемпературная и протеолитическая устойчивость инфекционных прионов. Инфекционные прионы гетерогенны, и, по-видимому, в инициацию инфекционного процесса вовлечены димеры прионов, а образование амилоида уже свидетельствует о далеко зашедшем инфекционном процессе, когда наблюдается прогрессирующее поражение нейронов и нарастание неврологической симптоматики [19, 20].

Как сейчас полагают, болезнь Альцгеймера тоже в какой-то степени результат отклонений в архитектуре белка. В результате ошибок в аминокислотной последовательности некоторых белков (амилоидных) их гидрофобные (водоотталкивающие) аминокислоты оказываются не внутри белковой молекулы, а снаружи. Дефектные молекулы, подобно жирным пленкам на поверхности воды, склеиваются одна с другой гидрофобными частями, образуя со временем бляшки на коре головного мозга. Они-то и приводят к тяжелым симптомам, характерным для этой болезни. Дефектные молекулы появляются не очень часто, бляшки растут медленно и долго, поэтому болезнь Альцгеймера в основном проявляется в преклонном возрасте.

Основу прионной патологии составляет удивительная конформация третичной структуры с переходом α -спиральных доменов белков животных и человека в результате точечных замен или взаимодействия с другими макромолекулами в устойчивую β -структуру. Этот вывод очень существенен для понимания одной из ведущих и наиболее привлекательных гипотез происхождения прионов в

результате экологической катастрофы, вызванной неконтролируемым использованием пестицидов на основе фосфорорганических соединений. Представляется очень вероятным, что реакционно активные фосфорорганические соединения модифицируются путем фосфорилирования остатков Thr и Ser (гидроксилсодержащих аминокислот) в структуре нормального белка PrP, вызывая стабильные изменения его конформации и агрегативных свойств, что и приводит к активации процесса амилоидоза. Данная гипотеза принадлежит и является крайне привлекательной, так как обращает внимание на чисто экологический аспект проблемы происхождения и распространения прионов, и наводит на мысль о возможном формировании такой же патологии у токсикоманов, использующих фосфорорганические соединения. Возможно, эти исследования приведут к новому пониманию механизмов наркомании и ее последствий в виде психозов, деменций и т. п.

Весьма интересным является репродукция прионов, несмотря на доказанность и наиболее запутанную часть в изучении этих инфекционных агентов.

Репродукция, т. е. воспроизведение себе подобных инфекционных молекул, у прионов осуществляется без так называемого репликативного взрыва - быстрого накопления в узком интервале времени инфекционных агентов. Как, впрочем, нет и их синтеза, а происходит только достаточно медленное накопление инфекционных конформеров - PrP^{Sc} путем конформационной конверсии с нативного клеточного белка PrP^C. Таким образом, репродукция в данном случае является синонимом конформационной конверсии белка PrP^C в белок PrP^{Sc} в процессе посттрансляционного фолдинга [20, 21, 22].

Как уже указывалось, репликация приона как белковых молекул противоречит всем известным законам генетики. Под репликативными процессами в молекулярной генетике подразумеваются процессы матричного синтеза ДНК или РНК (рисунок 4), осуществляющего при участии ДНК или РНК-зависимых полимераз, способных, в соответствии со строгим контролем за выбором каждого из нуклеотидов комплементарных оснований в матрице, последовательно синтезировать молекулы ДНК или РНК, полностью комплементарных исходной матрице.

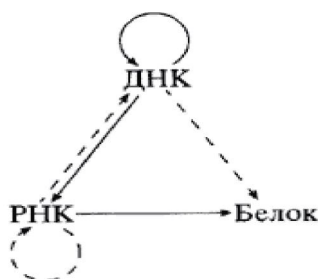


Рисунок 4- Схема передачи генетической информации в биологических системах. На схеме видно, что белки не участвуют в матричных процессах передачи генетической информации

Ошибки в процессе синтеза исправляются ферментами репарации и ошибочный нуклеотид удаляется, а на его место встраивается другой, комплементарный основанию в матрице. Некоторые ДНК-полимеразы имеют собственную каталитическую функцию проверки комплементарности. Поэтому в процессах матричного синтеза дочерняя или вновь синтезированная матрица всегда является точной копией материнской. Если этого не происходит, в последовательности дочерней нити возникают мутации, имеющие, как правило, определенные последствия.

Конформационная матрица в понимании молекулярной биологии - некая полипептидная последовательность, имеющая любую из известных вторичную структуру (α -спиральный домен, β -складчатая структура или релаксированная полипептидная цепь без определенной вторичной структуры). Она имеет область первичного контакта с другой матрицей и способна взаимодействовать с комплементарной пептидной последовательностью, вероятнее всего, индуцируя в ней жесткую бета-спираль с образованием дискретно комплементарного димера или вообще любой другой конформационный переход [21].

Предполагается, что комплементарные взаимодействия белков - это широко распространенный феномен, начиная от образования функционально активных димеров многих белков до самосборки мембран и клеточного скелета.

Могут возникнуть вопросы относительно возможности участия в этих процессах белков-посредников. *In vitro* шапероны действительно определяют конформационную судьбу прионов. Однако, учитывая чрезвычайно жесткие условия ультразвуковой обработки инкубационных смесей гомогенатов можно утверждать, что основная часть белков должна подвергнуться сильной денатурации и, соответственно, функциональной инактивации. В условиях физико-химической обработки основная часть белков сохраняется, главным образом, β -структуру. β -структурные тяжи в прионах, формирующиеся при переходе α -структурных доменов в β -структуру, и являются основными образованиями, которые могут проявлять свойства конформационных матриц.

Конформационная матрица в виде молекулы PrP^{Sc} способна *in vitro* самостоятельно инициировать конверсию молекул нормального клеточного белка PrP^C в инфекционно активный конформер PrP^{Sc}. Доказательства прямой функции PrP^{Sc} как конформационной матрицы, активной *in vitro*, не исключают участие белков-посредников в этих процессах *in vitro*. Более того, эти данные не противоречат нашей трансляционной концепции конверсионных процессов, согласно которой прион, как конформационная матрица, взаимодействует

с насцентными пептидами PrP^C в полирибосомах [19, 22, 23].

После длительного перерыва Нобелевский лауреат Д. Гайдушек опубликовал совершенно неожиданную научную статью. При подтверждении фактов, опубликованных в этой статье, взгляды на взаимодействие живой и неорганической жизни на Земле могут претерпеть серьезные изменения.

Исследователи фактически сжигали инфекционный агент скрейпи путем экспозиции препаратов при температуре от 150°C до 1000°C в течение 5-15 мин. Известно, что прионы инактивируются при автоклавировании при температуре свыше 135°C в условиях острого пара.

После высокотемпературной экспозиции оставшуюся инфекционность определяли путем внутримозгового введения обугленного материала здоровым хомьякам с последующим наблюдением за животными в течение десяти месяцев. Результаты превзошли все реальные ожидания, несмотря на то, что при температуре 600°C наблюдалось полное обугливание тканей мозга животных в карбонизированном материале выявилась остаточная инфекционность скрейпи. Авторы утверждают, что при температуре около 600°C возможна нуклеация биологических свойств и потенциалов к репликации прионов [23, 24].

Обсуждая полученные результаты, авторы ссылаются на явление биоминерализации одноклеточных организмов, имевшее место в эволюции жизни на Земле.

Вместе с тем следует отметить, что при обугливании органических углеродсодержащих материалов образуются фуллерены – новый класс каркасных соединений от C₂₀ до C₉₀, имеющих компактную структуру и необычные функциональные свойства. Эти соединения обладают способностью к организации различных структур, включая нанотрубки, чем-то напоминающие амилоид [23].

Учитывая тот факт, что значительная часть прионных болезней носит последовательный характер, детальный анализ структуры гена, кодирующего PrP^C, играет важную роль в понимании природы этих заболеваний.

Поэтому полученные в лаборатории Д. Гайдушека фантастические результаты могут быть проверены на тонком молекулярном уровне и, вполне вероятно, могут лечь в основу совершенно новых видов нанотехнологий, основанных на получении неограниченных матриц из биоорганических материалов, например, прионов.

Литература

1. Завалишин И.А., Шитикова И.Е., Жученко Т.Д. Прионы и прионные болезни //Клиническая

микробиология и антимикробная химиотерапия .- 2000. -№ 2. -С.12-19.

2. Гривенников С.И., Стволинский С.Л. Прионные белки и нейрогенеративные заболевания // Нейрохимия. - 1998. - № 4.- С. 343-349.

3. Воробьев А.А., Макаров В.В. Прионные инфекции: важнейшие медицинские и ветеринарные аспекты //Вестник РАМН.- 1997.- № 6.- С. 3-11.

4. Зуев В.А. Знакомьтесь: ваш смертельный друг! Загадки медленных инфекций //Медицина и жизнь - 1999.- № 6. -С. 44-51.

5. Зуев В.А. Медленные вирусные инфекции человека и животных. - М.,1998.- 256 с.

6. Зуев В.А. Международный научный семинар «Прионы и болезни мозга людей и животных» // Вопросы вирусологии. - 1997.- № 2.- С. 93-95.

7. Зуев В.А. От прионных болезней к проблеме старения и смерти //Вестник РАМН . - 2001. - № 11.- С.46-49.

8. Зуев В.А. Прионы - новый класс возбудителей инфекционных заболеваний //Антибиотики и химиотерапия.-1999. - № 10. - С. 33-38.

9. Зуев В.А. Прионы - проблема, которая грозит стать бедствием //Российские медицинские вести. - 1998. - № 1.-С. 44-46.

10. Иванов П.А. Прионы и прионные инфекции //Компьютерные технологии в медицине. - 1998.- № 1. - С.16-17.

11. Инге-Вечтомов С.Г. Прионы дрожжей и центральная догма молекулярной биологии //Вестник РАМН.- 2000.- Т.70, № 4. - С. 299-306.

12. Инге-Вечтомов С.Г. Цитогены и прионы: цитоплазматическая наследственность без ДНК? // Соросовский образовательный журнал. - 1996.- № 5.- С. 11-18.

13. Кемпбэлл П.Н. Губкообразные энцефалопатии крупного рогатого скота //Вопросы биологической медицины и фармацевтической химии.-1998.- № 4.- С. 34-40.

14. Комар А.А., Мелкий Р.Р. Дрожжевой прион URE3: от генетики до биохимии: Мини-обзор // Биохимия. - 1999.- Т. 64.- С. 1659- 1667.

15. Кузнецов И.Б., Морозов П.С., Матушкин Ю.Г. Сохранение альфа-спиралей в прионовых белках //Генетика. - 1998.- № 2.- С.183-189.

16. 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.

17. Пилле Э.Р. Спонгиформная энцефалопатия крупного рогатого скота //Вопросы вирусологии.- 1994.- №2.- С.50-53.

18. Покровский В.И., Киселёв О.И., Черкасский Б.Л. Прионы и прионные болезни, // СПб., 2004.-384с.

19. Покровский В.И., Киселёв О.И. Молекулярные основы прионных болезней //Вестник РАМН.-1998.- №10.- С.45-55.

20. Н.А. Верещагин, Н.А. Завалишин, В.М. Ройхель Прионовые болезни: обзор литературы // Вестник РАМН.-1997.- №9 .- С.50-57.

21. О.И. Киселёв, 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., Кушников 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.

Прионды ақуыздардың физико-химиялық қасиеті

С.С. Лапаев, Т.Д. Ұқбаева

Бұл әдеби шолуда Ұлыбританиядағы 1987-1996 жылдың I квартал аралығындағы сиырлардың губка тәрізді энцефалопатиямен ауырған динамикасы берілген. Прионды ақуыздардың физико-химиялық қасиеті туралы қазіргі әдеби көрсеткіштері келтірілген. Прионды ақуыздардың химиялық құрылысы, генетикалық структурасы және PrP прионды ақуыздың клеткалық геномының гомологтық элементтерінің реттеуші функциясы сипатталған.

Түйінді сөздер: губка тәрізді энцефалопатия, прионды ақуыздар, прионды ақуыздардың химиялық құрылысы, приондардың физикалық қасиеті, приондық аурулардың генетикасы.

Physic-chemical characteristic prion squirrel

S.S. Lapayev, T.D. Ukbaeva

In review of the literature is given track record to diseases spongy encephalopathy cows in Great Britain for period 1987y. - I sq. 1996 y. They are brought modern literature given about physic-chemical characteristic of prion protein. It is described chemical structure prion protein, genetic structure and functions control element cell gene of gomolog of PrP^C.

Key words: spongy encephalopathy, prion protein, chemical structure prion protein, physical characteristic of prions, genetics of prion diseases.

УДК 612.017:611-06.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИОННЫХ ПЕРЕСТРОЕК ОРГАНИЗМА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ И ИХ ДИАГНОСТИКА

А.А. Мусина

Национальный центр гигиены труда и профзаболеваний МЗ РК, г.Караганда

Дан анализ современного подхода оценки адаптационных возможностей организма детей и подростков, одним из которых является метод анализа регуляции структуры сердечного ритма.

Ключевые слова: дети и подростки, адаптация, вариабельность ритма сердца, пластичность.

Здоровье как категория имеет различную степень детализации. Главенствующую роль во всем многообразии показателей здоровья занимает адаптивность человека. В течении жизни человек испытывает закономерные адаптивные напряжения, которые наиболее выражены в детском возрасте (особенно школьном). С одной стороны, это обусловлено изменением режима, увеличением физических и умственных нагрузок, с другой-физиологическими процессами перестройки

организма. Именно у детей школьного возраста наиболее часто регистрируют невротические расстройства, предшествующие соматической патологии, формируются хронические заболевания, что не может не сказаться на дальнейших периодах онтогенеза человека [1]. С.М. Громбах писал, что «растущий организм приспосабливается более резко, благодаря своей повышенной реактивности» [2]. Интегральной характеристикой состояния здоровья является уровень приспособительных