

朊病毒的酶学分类提案：作为构象异构酶的证据和机制

作者：王文洲

摘要：基于朊病毒 PrP^{Sc} 催化 PrP^C 构象转化的分子机制（ $PrP^{Sc} + PrP^C \rightarrow 2PrP^{Sc}$ ），本文论证其符合国际生化联合会(IUBMB)酶学委员会(EC)的核心定义，并提议将其归类为 EC 5.99.1.5（新类别：朊病毒型构象异构酶）

关键词：朊病毒 构象异构酶 自催化 β -折叠模板 酶分类 IUBMB 分类

一、引言

笔者翻阅生化相关书籍的时候，认为 PrP^{Sc} 具有催化剂（也就是酶）的特征，但是发现学界并没有承认 PrP^{Sc} 这类朊病毒是酶，也没有在 IUBMB 上找到编号，因此产生了提出提案的想法，希望将朊病毒归类作某种构象异构酶。

酶定义的核心有几个要素：主要是催化性、高效性、特异性、结构依赖性等。本文试图论证 PrP^{Sc} 符合这些特征，进而论证 PrP^{Sc} 符合 EC 分类标准。

二、论证

（一）核心机制符合酶的本质特征

PrP^{Sc} 作用机制可表述为：



该过程满足酶的核心定义：

- 催化性和高效性： PrP^{Sc} 显著降低 $PrP^C \rightarrow PrP^{Sc}$ 构象转变的活化能（实验事实： PrP^C 自发转变速率极低，需 PrP^{Sc} 模板引发链式反应^[1]），但具体数据笔者无条件测定。
- 特异性：较严格识别同源 PrP^C （历史和实验事实：牛 PrP^{Sc} 可催化人 PrP^C 引发疾病，但不一定催化远源物种^{[2][5]}）
- 结构依赖性：虽然他的致病机理尚没有完全解析，但有证据表明其活性的确依赖特殊构象^[3]

（二）与现有酶类的可比性

对比项	朊病毒 (PrP^{Sc})	案例
非共价键催化	氢键/疏水作用介导构象重排	EC 5.6.2.3: DNA 解旋酶

自催化特征	自身即活性催化剂	L-19 IVS RNA (Cech, 1986) (尽管不那么严格)
构象变化催化	PrP^C PrP^{Sc} 异构化	EC 5: 异构酶类共同特征

三、对潜在质疑的回应

针对可能争议，提供以下理据：

- 1) “非化学键变化”质疑：EC 5.6.2.3 (DNA 解旋酶) 同样催化氢键/疏水作用介导的非共价键变化，且 PrP^C 与 PrP^{Sc} 构象异构体的理化性质差异已达“不同物质实体”标准（如蛋白酶抗性、聚集性等）^[4]。
- 2) “自我复制特殊性”质疑：自催化属已验证的酶学机制（如 Mn^{2+} 在草酸-高锰酸钾反应中的作用），且产物与催化剂身份重合不影响催化本质（参考酶自剪切产物保留活性片段）。
- 3) “缺乏经典活性位点”质疑：酶定义仅要求特定空间结构—— PrP^{Sc} 具有特征性的 β -螺旋管核心界面通过疏水结构与氢键网络形成互补模板（冷冻电镜证实^[6]），其分子表面特异性识别 PrP^C 的机制与抗体-抗原结合类似^{[1][7]}。类似的酵母 Sup35 朊蛋白的机理解析在^[8]也较为明确，可以进一步证实 β -折叠模板介导的构象催化具有普适性。

四、具体建议

笔者希望考量以下分类方案：

EC 5.99.1 [提案]：蛋白质构象异构酶

└─ EC 5.99.1.5：朊病毒型构象异构酶 (*Prion-type conformational isomerase*)

定义：通过 β -折叠模板界面催化同源蛋白发生 $PrP^C \rightarrow PrP^{Sc}$ 不可逆构象转化，且催化单元整合入产物的特殊异构酶

分类依据：

- 1) 主类为 EC 5（异构酶）显示构象变化，符合异构酶的特征；
- 2) ".99"编码特殊的、未分类酶类；
- 3) 自我复制特性可以通过"朊病毒型"描述明确。

五、结论

PrP^{Sc} 基本符合 IUBMB 酶定义的核心要素，对其进行 IUBMB 系统化分类

可促进对蛋白质错误折叠疾病的酶学理解。

六、结语

本建议旨在阐释 PrP^{Sc} 符合酶的核心特征：通过降低活化能实现高效特异性催化。受限于高中毕业生的独立研究条件，本提案仅仅基于文献证据的理论推演，尚未涵盖酶动力学参数测定或高分辨率结构解析。笔者期待在初步证据足够后，能在合作支持下开展深化研究。

参考文献

[1] Ayers, J. I., Paras, N. A., & Prusiner, S. B. (2020). Expanding spectrum of prion diseases. *Emerging Topics in Life Sciences*, 4(2), 155 – 167. <https://doi.org/10.1042/ETLS20200037>

[2] Caihong Zhu, Adriano Aguzzi; Prion protein and prion disease at a glance. *J Cell Sci* 1 September 2021; 134 (17): jcs245605. doi: <https://doi.org/10.1242/jcs.245605>

[3] Baral, P. K., Yin, J., Aguzzi, A., & James, M. N. G. (2019). Transition of the prion protein from a structured cellular form (PrPC) to the infectious scrapie agent (PrPSc). *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, <https://doi.org/10.1002/pro.3735>

[4] McKinley, M. P., Bolton, D. C. and Prusiner, S. B. (1983). A protease-resistant protein is a structural component of the scrapie prion. *Cell* 35, 57-62. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(83\)90207-6](https://doi.org/10.1016/0092-8674(83)90207-6)

[5] Raymond GJ, Bossers A, Raymond LD, et al. Evidence of a molecular barrier limiting susceptibility of humans, cattle and sheep to chronic wasting disease. *EMBO J*. 2000; 19: 4425 – 4430.

[6] Vázquez-Fernández E., Vos M.R., Afanasyev P., Cebey L., Sevillano A.M., Vidal E., Rosa I., Renault L., Ramos A., Peters P.J., et al. The structural architecture of an infectious mammalian prion using electron cryomicroscopy. *PLoS Pathog*. 2016;8:e1005835. doi: 10.1371/journal.ppat.1005835.

[7] Wille H, Requena JR. The Structure of PrPSc Prions. *Pathogens*. 2018;7(1):20.

doi:10.3390/pathogens7010020 [PMCID: PMC5874746, PMID: 29414853]

[8] Yin W, He J, Yu ZN, Wang JP. Mechanism and application of molecular self-assembly in Sup35 prion domain of *Saccharomyces cerevisiae*. *Chinese Journal of Biotechnology*. 2011;27(10):1401-1407. [in Chinese]