

疯牛病致病机理研究进展

严玉霖¹, 陈玲², 高洪^{1*}

(1. 云南农业大学动物科技学院, 云南昆明 650201; 2. 重庆大正畜牧科技股份有限公司, 重庆 401538)

中图分类号: S852.2

文献标识码: A

文章编号: 1007-5038(2003)06-0049-04

摘要: 疯牛病即牛海绵状脑病是一种由朊蛋白感染引起的非炎性的致死性的脑退化性疾病, 并可传染给人, 引起人类的新型克雅氏病。疯牛病已经给英国养牛业造成了数百亿美元的直接经济损失, 并有“东扩”蔓延的趋势, 已对养牛业发展和人类健康构成巨大威胁, 成为国际兽医学界和医学界关注的热点。疯牛病的致病机理异常独特和复杂。文章对朊蛋白的结构、功能和增殖模式及其致病机理进行了综述, 并对其研究方向进行了展望。

关键词: 疯牛病; 朊蛋白; 致病机理

早在 270 年前, 得知一种羊的传染病, 病羊表现兴奋、骚痒, 共济失调, 最后瘫痪致死, 称这种病为“羊痒病”。20 世纪 80 年代疯牛病(BSE)开始在英国境内流行。病牛脑内灰质及神经元都有典型的海绵状退化, 淀粉样斑增生, 与羊痒病很相似。人类也有相似的病, 称“海绵状脑神经退化病(TSE)”, 或称朊病毒病, 患者症状像老年痴呆症。

1967 年, Grifft 曾提出山羊的病原体是一种蛋白质, 但无人重视。直到 1982 年 Prusiner^[1]从感染动物脑中提取出了感染的蛋白, 才对 Grifft 所提出的病原体作了肯定。认为疯牛病与人的神经退化症都是由一种蛋白质引起的, 称“朊蛋白”(Prion Protein, PrP^c)。正常的 PrP^c 分子中含 3 个 α 螺旋区, 如果分子构象发生变化, α 螺旋转变为 β 折叠, 形成异常的 PrP^{sc}, 即具有感染性。这种学说与现行的“生物学中心法则”背道而驰, 因而引起了生物学界的震惊和重视。Prusiner 也因此而荣获了 1997 年的诺贝尔生理和医学奖。

1 朊蛋白的结构特点

PrP^c 在正常组织与细胞中都有表达, 如脑、神经元、淋巴细胞、单核细胞及血小板、CD34⁺ 的造血干/祖细胞。PrP^c 是由 253~254 个氨基酸组成, 分子量约 33~37, 结构已清楚(图 1)。N 端有 22 个氨基酸的信号肽, 从第 23~95 有一段由 5 个富含甘氨酸及氨基酸 8 肽的重复区, 96~112 是 PrP^c 结构的控制区~231 之间有 3 个 α 螺旋区。C 端在 232 个氨基酸的位(stop-transfer effector), 113~135 有一段跨膜区, 135

置, 切去 21 个氨基酸并组装上一个脂多糖, 称糖磷脂酰肌醇(glycosylphosphatidylinositol, GPI), 所以 PrP^c 为一种“糖磷脂酰肌醇蛋白”, 以磷脂的脂肪酸入膜。多肽链中还有一个二硫键及两个 N-糖基化位点, 糖的结构尚不清楚。PrP^c 的基因位于 20 号染色体短臂上。基因的开放阅读框架包含在一个完整的外显子内, 因此基因表达可能在 RNA 编辑或翻译后加工过程中出错。

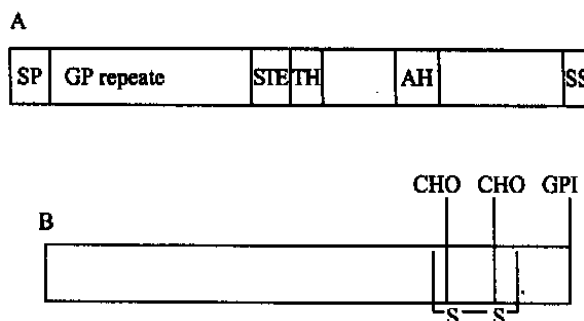


图 1 PrP^c 的结构示意图

Fig. 1 The Structure of PrP^c

A. 新生的朊蛋白; B. 内质网修饰后的朊蛋白

A. The newborn PrP^c; B. The endoplasmic reticulum decorated PrP^c

2 朊蛋白的代谢及生物功能

2.1 朊蛋白的代谢过程

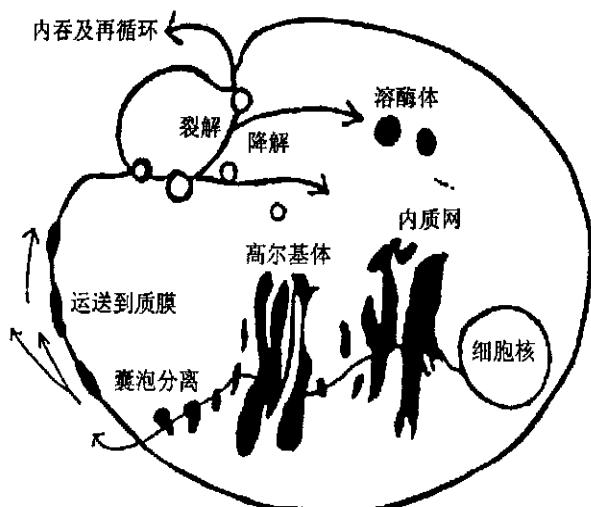
PrP^c 在核糖体合成, 运转到内质网后即开始折叠, 在这过程中需有分子伴侣(chaperone)参与, 然后送到高尔基体进行糖基化修饰, 最后到细胞膜。它所在的膜区有特殊性, 需富含胆固醇、磷脂、糖脂。在此区与特定蛋白质结合, 如小窝蛋白(caveolin), 在此膜的微区分离(sorting)内陷形成囊泡, 由小囊泡送到质膜表面, 进行内吞(endocytosis), 将 PrP^c 释放到胞内, PrP^c 一部分经胞内酶进行降解, 另一部分又回到膜上(图 2)。现知许多蛋白质有分子伴侣作用, 如 GroEL, HSP104 等^[2]。Kaneko 实验证实小窝蛋白、胆固醇及 PrP^c 的 GPI 都是 PrP^c 转化成 PrP^{sc} 所必须^[3]。

2.2 朊蛋白的生物学功能

PrP^c 是在正常细胞表达的蛋白, 其功能仍不十分清楚。1996 年, Bueler^[4]报道完全缺失 PrP^c 基因的动物(Prnp^{0/0}), 神经细胞表面虽无 PrP^c 表达, 但可正常生长。Tobler 发现 Prnp^{0/0} 动物在脑内由于 γ -氨基丁酸(GABA)受体介导的抑制作用受损, 长期处于兴奋状态, 导致周期性的节律改变。Sakaguchi^[5]报道 Prnp^{0/0} 动物小脑皮层蒲肯野细胞丢失出现共济失调, 最终导致死

收稿日期: 2003-04-09

作者简介: 严玉霖(1979-), 男, 四川遂宁人, 云南农业大学动物科学技术学院在读硕士研究生, 主要从事分子病理学和比较病理学研究工作。* 通讯作者

图 2 PrP^{Sc} 生物合成及运转示意图Fig. 2 biosynthesis and transference of PrP^C

亡。PrP^C 还可参与经有丝分裂素诱导的淋巴细胞活化调节神经细胞内钙的浓度。

有研究报道 PrP^C 分子的 N 端与铜离子的亲和力很高, Prnp^{0/0} 动物组织内 Cu²⁺ 含量低于正常的 20 倍, 可能 PrP^C 是 Cu²⁺ 的载体, 可运转 Cu²⁺。铜是超氧化物歧化酶(SOD)的组成成分, 有抗氧化的作用, 如 PrP^C 缺失, 铜离子不能运进细胞, SOD 活性降低, 所以易受氧化的攻击^[6]。同时铜离子也参与 PrP^C 转化到 PrP^{Sc} 的变化, 导致感染及老年性痴呆。

最近 Mouillet 提出^[7], PrP^C 可能是一种信号转导蛋白, PrP^C 的信号转导主要发生于神经细胞的轴突上。他通过用一种鼠科神经分化细胞 IC11 研究 PrP^C 依赖的信号转导, 这一过程是在抗体介导的叉链中实现的。在实验中, PrP^C 和酪氨酸激酶 Fyn 有密切联系, 而且 IC11 细胞有激发 PrP^C 依赖的酪氨酸激酶 Fyn 活性的作用, 而此作用可被血液中的复合胺、去甲肾上腺素及孕激素等所抑制。

3 PrP^{Sc} 的特性

3.1 PrP^{Sc} 与朊蛋白的区别

PrP^{Sc} 的命名是依 scrapie 的前两个字母以示与正常 PrP^C 的区分。PrP^C 是正常细胞具有的, 对蛋白酶敏感, 易被其消化降解, 存在于细胞表面, 无感染性。当其折叠后, 形成一种异常形状蛋白质, 即 PrP^{Sc}, 则具有致病性, 对蛋白酶 K 有一定的抵抗力, 两者在 mRNA 和氨基酸水平上无任何差异, 但生物学特性和立体结构不同(表 1)。另外, PrP^{Sc} 是一种糖磷脂酰肌醇蛋白, 肌醇磷脂 C (PI-PLC) 可从 PrP^{Sc} 切除 GPI 部分, 但对 PrP^{Sc} 无作用。

表 1 细胞型和致病性朊蛋白的比较

Table 1 The compare PrP^C with PrP^{Sc}

比较项目	PrP ^C	PrP ^{Sc}
立体结构	α螺旋 42% β螺旋 3%	α螺旋 30% β螺旋 43%
对蛋白酶 k	易被溶解	有一定抵抗力
对去污剂(SDS)溶解性	可溶性	不可溶性
存在细胞位置	胞浆膜上	胞浆中或细胞外
致病性	无	有

3.2 PrP^{Sc} 的抵抗力

PrP^{Sc} 的抵抗力很强, 高压蒸汽灭菌 134~138 18 min 不能使之完全灭活; 对紫外线(波长 254 nm)照射的抵抗力比通常病毒高 40~200 倍; 在 10%~12% 的福尔马林溶液中可存活 28 个月, 不被多种核酸酶灭活, 也能耐受 2 mol/L 的 NaOH 溶液 2 h。

4 致病机制

4.1 感染过程

BSE 主要通过消化道感染: 致病因子进入牛胃肠中, 不能被胃肠中的蛋白消化酶所破坏; 进入血液循环系统, 感染血细胞或淋巴细胞, 再进一步感染大脑神经系统; 致病因子感染外周神经系统, 如胃肠中的神经末梢, 进入外周神经, 通过逆行传递, 沿着外周神经系统感染至中枢神经系统; 致病因子进入细胞, 在神经元溶酶体中沉积, 大脑中充满 PrP^{Sc} 及伴随的杆状淀粉样(amyloid)颗粒的溶酶体, 会突然爆炸并损害细胞, 当宿主的神经细胞死亡后, 在脑组织中留下许多小孔如海绵状, 释放出的 PrP^{Sc} 又会袭击另外的细胞。

4.2 致病特征^[8-10]

朊蛋白致病性特征主要有: 感染后潜伏期长(数月至数年); 宿主没有免疫应答, 不破坏宿主 B 细胞和 T 细胞的免疫功能; 没有发现炎症反应; 慢性进行性病理变化(有淀粉样斑块, 神经胶质增生等); 疾病不会康复或减轻, 最终归于死亡; 细胞不产生细胞病变, 感染细胞内未发现包涵体; 对干扰素不敏感, 不诱导细胞产生干扰素; 没有发现传染性核酸, 不含非宿主蛋白; 免疫抑制剂, 免疫增强剂等不能改变潜伏期和病程。

4.3 朊蛋白的复制增殖过程

Prusiner 等大量的研究指出, 人和动物脑的退化病的发病机制是由细胞内 PrP^C 转变为 PrP^{Sc}, PrP^{Sc} 聚集, 最后导致神经元 β 淀粉变性。从这引发出许多问题, PrP^C 如何转化成为 PrP^{Sc}? 有什么因素影响它? 是外在的还是内在的? PrP^{Sc} 聚集的因素又是什么?

要解决这些问题, 让我们首先来看看朊蛋白的复制增殖过程。目前关于朊蛋白复制增殖的研究过程还未完全揭示其中的谜底, 但生物学家们已提出了各种各样的假说。

(1) Prusiner^[11] 的二聚体假说。PrP^C 翻译后先转变为 PrP^{Sc} 前体, 然后, 一分子的 PrP^{Sc} 前体和一分子的 PrP^C 结合成异源二聚体, 该异源体最终变为两个分子的 PrP^{Sc}。在下一个循环, 两个分子 PrP^{Sc} 结合两个分子的 PrP^C 形成 4 个分子的 PrP^{Sc}, 呈指数循环。感染就是 PrP^{Sc} 侵入, 复制就是在 PrP^{Sc} 催化下, 使 PrP^C 变为 PrP^{Sc}。

(2) Lansbury^[12] 的聚合作用假说。Lansbury 认为在聚合体中, 以 PrP^{Sc} 为核心, 外面包围 PrP^C, PrP^{Sc} 对形成聚合体是必要的, 感染就是 PrP^{Sc} 进入 PrP^C 中。

(3) Fred 等^[13]的构象模式假说。模式A: 以外源朊蛋白中 PrP^{Sc}作为模板启动已打开 PrP^C 单体(PrP^{*}) 转化为 PrP^{Sc}, 此 PrP^{*} 由 PrP^C 的结构随机转变而来, PrP^{*} 一方面与 PrP^{Sc} 合成 PrP^{Sc}-PrP^{*} 复合物作为形成 PrP^{Sc} 的中间体, 另一方面又可返回到 PrP^C 的结构 β 折叠的淀粉样蛋白。

模式B: 朊蛋白中形成不稳定的 PrP 突变体并启动自身转变为 PrP 突变单体(Δ PrP^{*}), Δ PrP^{*} 作为中间体促进 PrP^{Sc} 的突变体 Δ PrP^{Sc} 的产生, 经 N-末端修饰形成具有抗蛋白的活性的 PrP²⁷⁻³⁰, 最终成为侵染性 D- Δ PrP。

4.4 朊蛋白转化为 PrP^{Sc} 的机制

前已述及, PrP^{Sc} 是 PrP^C 的异构体, 当发生感染时, PrP^C 中的 α 螺旋不断向 β 折叠转变, 导致正常蛋白构象转变, 形成 PrP^{Sc}, 其转变可被紫外线、酸碱等因素所诱导。研究表明, PrP^{Sc} 和 PrP^C 之间存在一个高能活化能垒(energy barrier), 其自由能差 $\Delta G = 0.9 \text{ KJ/mol}$, 因而使 PrP^{Sc} 向 PrP^C 转化十分困难, 这就解释了 PrP^C 和 PrP^{Sc} 构象转化的不可逆性。另外, 在 PrP^C 的二级结构中存在 4 个突变区, 其中 3 个就位于 β 折叠上, 这可能与 PrP^C 的感染性、潜伏期密切相关。Bueler 报道, 体内实验缺失 PrP^C 基因(PmP^{0/0})小鼠接种 PrP^{Sc} 不感染, 如转入 PrP^C 基因再接种 PrP^{Sc} 即可感染, 进一步说明 PrP^{Sc} 可使 PrP^C 转化。那么开始转化的 PrP^{Sc} 是怎么来的? 最近有许多学者研究这个问题, 发现许多因素可影响折叠, 如 PH 降低、离子强度、自由基氧化损伤、分子伴侣^[14]。Soto 报道已合成 13 个氨基酸的多肽, 可抑制折叠, 他称此多肽为“ β 折叠破坏剂”(breaker), 可稳定 PrP^C, 又可逆转 PrP^{Sc}, 动物实验降低感染率^[15]。为什么 PrP^{Sc} 容易聚集, Christopher^[16] 提出有些蛋白容易聚集是因为结构决定的, 特别是 β 折叠的蛋白。PrP^{Sc} 及淀粉样变蛋白都属于这种蛋白, 两者容易聚集成为纤维, 在患病的动物脑组织中间组化染色已看到两者的聚集, 如果体外使 PrP^C 不折叠即看不到聚集。

近年来发现 PrP^C 不是均一的, 存在许多同种体(isoform)。在感染的小鼠脑中提取的 PrP^C 随感染的时间不同有差异, 种族不同也有差异。为什么一个蛋白质会有这么多的同种体? 认为各种组织中的表型不同, 各种动物之间有种族差异, 一个 PrP^C 只能转化它相应的 PrP^{Sc}。小鼠对鼠的 PrP^C 是抵抗的, 接种小鼠自己的 PrP^C 可以感染, 是否动物也有“种间屏障(inter-species barrier)”。Prusiner 实验证实各族间的差异决定于分子间的氨基酸序列, 被接种与接种动物之间差距愈大, 愈不易感染。牛与羊氨基酸只有 7 处差异, 所以容易相互感染。Telling^[17] 1995 年报道一个有趣的实验, 将大鼠与人的 PrP^C 共同接种给小鼠, 小鼠不感染; 如将人的 PrP^C 单独接种给小鼠, 小鼠可以感染。他们认为大鼠中有一种蛋白质可与人的 PrP^C 结合, 而且亲和力较高, 从而阻止 PrP^C 转化为 PrP^{Sc}, 所以不感染。他们称这种蛋白质为 X-蛋白, 推测可能是一种分子伴侣

(chaperone)。是否这种蛋白可防止感染? 也是一个可能的途径。

在做动物感染实验时, 一般是直接注射到脑、肌肉或口服, 淋巴网状系统可能是 PrP^C 的复制场所。有报道感染动物的扁桃腺有 PrP^{Sc}。口服感染源后, 肠的淋巴组织(PEYER patches)也找到 PrP^{Sc}。动物实验证实缺失 T 淋巴细胞的动物, 如接种感染原, 动物可发病。如在同样条件下缺失 B 淋巴细胞的动物接种感染原, 则不发病, 是否 PrP^C 在淋巴细胞中复制现在仍不十分了解, 至少证明 B 淋巴细胞在感染中的重要性。Klein^[18] 提出 PrP^C 感染途径 B 淋巴细胞起着重要的作用, 通过淋巴细胞送往其他组织。到底淋巴细胞是自己表达 PrP^C 或在淋巴细胞转化成 PrP^{Sc} 再转运到神经细胞, 现只证实淋巴细胞自身可表达 PrP^C, 至于其它方面目前还不清楚。

5 结束语

1999 年 9 月, 在德国 Tübingen 召开了“人与动物朊蛋白疾病的特点及诊断”研讨会。会后 Balter^[19] 在《Science》上发表一篇题目是“朊蛋白是元凶? 还是帮凶?”的文章。虽然单独朊蛋白作为感染原的假说已被大多数学者承认, 但会上仍有少数人持怀疑的态度, 怀疑是否还有极少量其他分子参加, 如 DNA、RNA、其他病毒等。2000 年 Jackson^[20] 从结构上找出易折叠的 PrP^C 的片段, 用此可感染, 进一步证实了朊蛋白可发病的假说。但这仍未得出最后的结论。Hope^[21] 在《Nature》上发表一文提出在某些遗传性神经性退化病的脑组织中找到不是 PrP^C 的结构, 而是跨膜的形式, 称为^{cm}PrP。将这种^{cm}PrP 注射给动物也可发病, 与注射 PrP^{Sc} 的症状相似。2001 年, Ram anujan^[22] 进一步证实, PrP^{Sc} 聚集引起脑退化性疾病是由 PrP^C 转化为^{cm}PrP 形式, 再由^{cm}PrP 转化为 PrP^{Sc}, 并且 PrP^{Sc} 聚集时间与^{cm}PrP 的增殖有密切联系。因此研究^{cm}PrP 的生物学功能、代谢机理及其影响因素将成为疯牛病致病机制中一个新的热点。

参考文献:

- [1] Prusiner S B. Novel Proteinaceous infectious particles cause scrapie [J]. Science, 1982, 216(3): 136-144
- [2] Wickner S. Conformational Prion disease [J]. Science, 1999, 286(6): 1888-1893
- [3] Kaneko K. Molecular biology of Prion disease [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94(10): 2333-2339
- [4] Bueler H. Glycolipid anchors to the scrapie and cellular Prion protein [J]. Nature, 1996, 380(9): 639-649
- [5] Sakaguchi S. Subcellular co-localization of the cellular and scrapie Prion protein in caveolae-like membranous somains [J]. Nature, 1996, 380(12): 528-536
- [6] Brouw Dr. Molecular assessment of the potential transmissibilities of BSE and scrapie to human [J]. Exp Neurol, 1998, 146(6): 104-111
- [7] Mouillet S. Signal transduction through Prion Protein [J]. Science, 2000, 289(8): 1925-1928
- [8] 殷震, 刘景华. 动物病毒学(第2版). [M]. 北京: 中国农业出版社
- [9] 方元, 陈莒平. 朊病毒和朊病毒病 [M]. 北京: 中国农业出版社, 1997: 112

肝纤维化动物模型的研究进展

曾 林^{1,2}, 王慧芳², 胡仲明¹ 综述 傅兴伦² 审校

(1. 中国人民解放军军需大学, 吉林长春 130062; 2 济南军区总医院动物实验中心, 山东济南 250031)

中图分类号: R 575

文献标识码: A

文章编号: 1007-5038(2003)06-0052-03

摘 要: 肝纤维化及其发生发展的研究已从细胞水平进入分子生物学水平。但肝纤维化动物模型的建立, 仍是临床研究和实验研究的重点和难点。至今已建立的常见肝纤维化动物模型有: 四氯化碳诱导肝纤维化动物模型; 异种动物血清诱导肝纤维化动物模型; 乙醇诱导肝纤维化动物模型; 二甲基亚硝胺诱导肝纤维化动物模型; 复合因素诱导肝纤维化模型。文章综述了每一种动物模型复制的方法与该模型的肝脏病理变化, 并对几种常见的动物实验模型进行比较。因不同的动物模型具有不同的特点, 建议根据实验的要求选择适当的模型。

关键词: 肝纤维化; 肝脏损伤; 动物模型

肝纤维化的基本病理改变是结缔组织在肝内异常增生和沉积, 肝纤维化发生机制及治疗研究已成为肝脏

病学热点^[1], 有些研究已达基因水平^[2]。但建立稳定的、形成时间短、形成率高的肝纤维化动物模型仍是临床研究和实验研究的难点。现将肝纤维化动物模型的研究概况综述如下:

1 四氯化碳中毒性肝纤维化动物模型。

四氯化碳(CCl_4)是一种选择性肝脏毒性物质, 国外早在 30 年代已经开始用 CCl_4 作为实验性肝损伤的材料。高浓度的 CCl_4 主要累及动物中枢神经系统, 而低浓度长期反复染毒则易损害肝、肾。

CCl_4 进入动物体内后, 可直接进入肝细胞, 使线粒体的脂质溶解, 影响线粒体的结构和功能, 使酶蛋白合成减少, 造成酶的破坏及释出障碍, 因而影响代谢和能量的生成, 使肝细胞变性、坏死。

CCl_4 中毒性肝纤维化动物模型制作是一种经典的造模方法。 CCl_4 进入体内 15 min 即可引起肝细胞损害, 至 48 h 达到高峰, 随后进入修复阶段。间隔 3~4 d 注药 1 次, 即在一次染毒造成肝损害后的修复期再次给药, 重复损害—修复—损害的过程, 诱导肝纤维化形成。

收稿日期: 2003-09-20

作者简介: 曾 林(1965-), 男, 河北省无极县人, 济南军区总医院动物实验中心副主任医师, 在读博士, 主要从事医学实验动物科研与管理工作。

- [10] Chesebro B. Spingifom encephalopathies: the transmissible agents[M]. In: Field BN, Kinpe DM, chanock RM et al Eds, Virology 2nd edn Vol 2 New York: Pavenpress, 1990, 361(1): 2325-2336
- [11] Prusiner S B. Prion disease and the BSE crisis[J]. Science, 1997, 278(9): 245-251.
- [12] Lansbury. Structural clues to Prion riplicon[J]. Science, 1994, 264(3): 530-531.
- [13] Fred M, Telling G C, Mastarianne J, et al Prion propagation in mice expressing human and chimeric PrP transgens implicates the interaction of cellular PrP with another protein [J]. Cell, 1995, 83(10): 79-90
- [14] Soto C. Epidemiological and experimental studies on a new incident of transmissible mink encephalopathy [J]. J Mol Med, 1999, 77(4): 412-418
- [15] Soto C, Yan C, Prusiner S B, et al Transmissible dynamics and epidemiology of BSE in British cattle[J]. Lancet, 2000, 355(12): 192-202
- [16] Christopher M. Transmissible spongiform encephalopathies [J]. TBS, 1999, 24: 329-333
- [17] Telling G C. BSE transmissible to macaques[J]. Nature, 1995, 83(6): 79-86
- [18] Klein M A. A crucial role for B cells in neuroinvasive scrapie [J]. Nature, 1997, 390(9): 687-691.
- [19] Balter M. Prions: A lone killer or a vital accomplice? [J]. Science, 2000, 286(11): 660-663
- [20] Jackson G S. Unaltered susceptibility to BSE in transgenic mice expressing human Prion protein [J]. Curr Opin Struct Biol, 2000, 10(6): 69-73
- [21] Hope J. Beefing about the risks posed by the French BSE epidemic [J]. Nature, 1999, 402(8): 480-490
- [22] Ramanujan S, Balter M, Soto C, et al Transmissible and genetic Prion diseases share a common pathway of neurodegeneration [J]. Nature, 2001, 303(3): 232-238

Advancem ent of Pathogenic mechanism on BSE

YAN Yu-lin¹, CHEN Ling², GAO Hong¹

(1. College of Animal Science and Technology, Yunnan Agriculture University, Kunming, Yunnan, 650201, China;

2. Chongqing Dazheng Animal Science and Technology Ltd. Co, Chongqing, 401538, China)

Abstract: Bovine spongiform encephalopathy (BSE) is a non-inflammatory, fatal, degenerate encephalopathy infected by Prion, which can infect to human that cause New Variant Creutzfeldt-jakob disease (nvCJD). Britain's cultivation of cattle has been damaged and lost billions of dollars directly by BSE, which expanded from West to East. In addition, BSE threaten the humankind's health and become the focal point in Veterinary and Medical Science field. This article described the Prion's structure, function and replicating model etc. The Pathogenic mechanism of BSE was interpreted in detail and a good prospect was given for its research orientation in long term eliminating BSE strategy.

Key words: Bovine spongiform encephalopathy; PrP Protein; pathogenic mechanism