

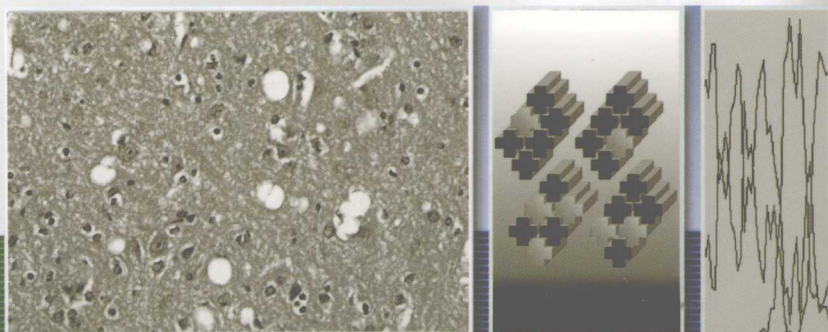


现代农业高新技术成果丛书

传染性海绵状脑病

Transmissible Spongiform Encephalopathies

赵德明 主编



中国农业大学出版社

CHINA AGRICULTURAL UNIVERSITY PRESS



国家出版基金项目
NATIONAL PUBLICATION FOUNDATION

现代农业高新技术成果丛书

传染性海绵状脑病

Transmissible Spongiform Encephalopathies

赵德明 主编



中国农业大学出版社

• 北京 •

内 容 简 介

本书对传染性海绵状脑病在国内外最新的研究进展进行汇编,从分子生物学与传染病学、流行病学等多个角度,较为系统地介绍传染性海绵状脑病的研究史、生物学特性、诊断方法、治疗和风险控制,以及朊蛋白疾病与其他神经退行性疾病的关系;并分别对疯牛病、痒病、鹿科动物慢性消耗性疾病、传染性水貂脑病、猫科动物和动物园动物的传染性海绵状脑病从流行病学、临床和病理学、诊断和防治等多方面的最新研究进行阐述;附录部分列出 TSEs 疾病编年表,OIE 关于疯牛病防控的标准及国际 TSEs 风险评估的制度等,便于读者了解 TSEs 疾病的研究历史和防控策略;同时还对本实验室近些年和朊蛋白有关的研究工作进行全面的总结,以期抛砖引玉和各位同仁共同探讨。

本书内容新颖翔实、图文并茂,不仅可作为对本疾病感兴趣的专业人员的基础读本,也为有意从事本领域研究的学者提供参考。

图书在版编目(CIP)数据

传染性海绵状脑病/赵德明主编. —北京:中国农业大学出版社,2012.2

ISBN 978-7-5655-0428-0

I. ①传… II. ①赵… III. ①动物疾病:传染病:脑病—基本知识 IV. ①S855

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 203823 号

书 名 传染性海绵状脑病

作 者 赵德明 主编

策划编辑 刘 军 陆 强

责任编辑 洪重光

封面设计 郑 川

责任校对 王晓凤 陈 莹

出版发行 中国农业大学出版社

社 址 北京市海淀区圆明园西路 2 号

邮政编码 100193

电 话 发行部 010-62818525,8625

读者服务部 010-62732336

编辑部 010-62732617,2618

出 版 部 010-62733440

网 址 <http://www.cau.edu.cn/caup>

e-mail cbsszs @ cau.edu.cn

经 销 新华书店

印 刷 涿州市星河印刷有限公司

版 次 2012 年 2 月第 1 版 2012 年 2 月第 1 次印刷

规 格 787×1092 16 开本 20 印张 490 千字

定 价 68.00 元

图书如有质量问题本社发行部负责调换

现代农业高新技术成果丛书

编审指导委员会

主 任 石元春

副主任 傅泽田 刘 艳

委 员 (按姓氏拼音排序)

高旺盛 李 宁 刘庆昌 束怀瑞

佟建明 汪懋华 吴常信 武维华

主 编 赵德明（中国农业大学）

副主编 周向梅（中国农业大学）

杨利峰（中国农业大学）

编 者 （按姓氏拼音排序）

常家鑫 丁天健 黄 瑛 李 华

师福山 谭荣荣 王 进 王辉暖

王金果 吴文玉 杨 杨 杨利峰

杨秀进 尹晓敏 苑方重 张思明

张珠明 赵德明 周向梅

出版说明

瞄准世界农业科技前沿,围绕我国农业发展需求,努力突破关键核心技术,提升我国农业科研实力,加快现代农业发展,是胡锦涛总书记在 2009 年五四青年节视察中国农业大学时向广大农业科技工作者提出的要求。党和国家一贯高度重视农业领域科技创新和基础理论研究,特别是 863 计划和 973 计划实施以来,农业科技投入大幅增长。国家科技支撑计划、863 计划和 973 计划等主体科技计划向农业领域倾斜,极大地促进了农业科技创新发展和现代农业科技进步。

中国农业大学出版社以 973 计划、863 计划和科技支撑计划中农业领域重大研究项目成果为主体,以服务我国农业产业提升的重大需求为目标,在“国家重大出版工程”项目基础上,筛选确定了农业生物技术、良种培育、丰产栽培、疫病防治、防灾减灾、农业资源利用和农业信息化等领域 50 个重大科技创新成果,作为“现代农业高新技术成果丛书”项目申报了 2009 年度国家出版基金项目,经国家出版基金管理委员会审批立项。

国家出版基金是我国继自然科学基金、哲学社会科学基金之后设立的第三大基金项目。国家出版基金由国家设立、国家主导,资助体现国家意志、传承中华文明、促进文化繁荣、提高文化软实力的国家级重大项目;受助项目应能够发挥示范引导作用,为国家、为当代、为子孙后代创造先进文化;受助项目应能够成为站在时代前沿、弘扬民族文化、体现国家水准、传之久远的国家级精品力作。

为确保“现代农业高新技术成果丛书”编写出版质量,在教育部、农业部和中国农业大学的指导和支持下,成立了以石元春院士为主任的编审指导委员会;出版社成立了以社长为组长的项目协调组并专门设立了项目运行管理办公室。

“现代农业高新技术成果丛书”始于“十一五”,跨入“十二五”,是中国农业大学出版社“十二五”开局的献礼之作,她的立项和出版标志着我社学术出版进入了一个新的高度,各项工作迈上了新的台阶。出版社将以此为新的起点,为我国现代农业的发展,为出版文化事业的繁荣做出新的更大贡献。

中国农业大学出版社

2010 年 12 月

前言

伴随着生物技术的高速发展,传染性海绵状脑病(transmissible spongiform encephalopathies, TSEs)的研究领域也取得了令人瞩目的成绩, TSEs 的病原特性、传播机制、流行病学、诊断方法等方面的一些科学难题的研究都取得了较快的进展,为进一步认识和防控 TSEs 提供了坚实的基础。鉴于此,为相关领域的工作者及时提供最新、较全面的 TSEs 知识,显得尤为重要。在中国农业大学出版社的支持下,我们以中国农业大学国家动物海绵状脑病实验室的科研人员为主,编写了《传染性海绵状脑病》一书。

本书从分子生物学与传染病学、流行病学等多个角度,系统地阐述传染性海绵状脑病的发生、流行、发病的分子机制,诊断预防以及与人类健康关系等方面最新的研究成果和进展。

本书分为两大部分,第 1 篇总论,详细介绍海绵状脑病的发病机制、理化特性、诊断方法、治疗和风险控制;对朊蛋白基因复合体的生物学特性和作用因子进行深入的描述。第 2 篇各论,分别对疯牛病、痒病、鹿科动物慢性消耗性疾病、传染性水貂脑病、猫科动物和动物园动物海绵状脑病从流行病学、临床与病理、诊断与防治等多方面的最新研究进行详细的描述。尤其需要提及的是,本书在附录里对中国农业大学国家动物海绵状脑病实验室近几年的研究工作做了综述,以求和各位同仁共勉。

由于编著者的专业水平和客观因素所限,书中定有不足和错误,恳请有关专家和广大读者批评、指正,希望再版时补充、改正。

赵德明

2012 年 1 月于北京

目 录

第 1 篇 总 论

第 1 章 传染性海绵状脑病概述	3
1.1 传染性海绵状脑病的研究史	3
1.2 传染性海绵状脑病对人类社会的影响	8
1.3 传染性海绵状脑病的发病机制	11
1.4 新发现的朊蛋白疾病	18
1.5 朊蛋白类似蛋白的研究	18
1.6 朊蛋白疾病诊断技术研究进展	23
1.7 朊蛋白疾病治疗研究进展	32
1.8 朊蛋白疾病的风险评估	35
1.9 朊蛋白疾病尚待解决的问题	37
参考文献	38
第 2 章 朊蛋白生物学特性和遗传学特性	46
2.1 朊蛋白的理化特性	46
2.2 朊蛋白的结构生物学	48
2.3 朊蛋白的生理功能	52
2.4 朊病毒的复制、转运机制	55
2.5 PrP ^C 向 PrP ^{Sc} 转化的可能机制	57
2.6 朊蛋白疾病的种间屏障机制	61
2.7 朊蛋白毒株的研究	66
2.8 朊蛋白的抗体	74
2.9 朊蛋白基因的突变	77
2.10 朊蛋白的免疫学研究	78

2.11 朊蛋白的分子伴侣	80
参考文献	80
第3章 朊蛋白作用因子	100
3.1 PrP 与金属离子的关系	100
3.2 朊蛋白与核酸分子	103
3.3 其他与 PrP 作用的因子	104
参考文献	107
第4章 朊蛋白疾病与其他神经退行性疾病的关系	111
参考文献	114

第2篇 各 论

第5章 疯牛病	119
5.1 概述	119
5.2 流行病学	132
5.3 临床与病理	141
5.4 检测与诊断	147
5.5 防治	161
参考文献	169
第6章 羊痒病	177
6.1 概述	177
6.2 流行病学	189
6.3 临床与病理	197
6.4 检测与诊断	201
6.5 防治	209
参考文献	213
第7章 鹿科动物慢性消耗性疾病	225
7.1 概述	225
7.2 流行病学	227
7.3 临床与病理	230
7.4 检测与诊断	232
7.5 防治	234
参考文献	234

第 8 章 传染性水貂脑病	237
8.1 概述	237
8.2 病原学	237
8.3 流行病学	240
8.4 临床与病理	241
8.5 检测与诊断	242
8.6 防治	243
参考文献.....	243
第 9 章 猫科动物海绵状脑病	244
9.1 概述	244
9.2 流行病学	244
9.3 临床与病理	247
9.4 检测与诊断	248
9.5 防治	249
参考文献.....	249
第 10 章 动物园动物海绵状脑病	253
10.1 概述.....	253
10.2 流行病学.....	254
10.3 临床与病理.....	257
10.4 检测与诊断.....	262
10.5 防治.....	268
参考文献.....	271
附 录	274
附录 1 TSEs 疾病编年表	274
附录 2 OIE 关于疯牛病防控的标准	275
附录 3 中国对具有 TSEs 感染风险物质的评估的原则	276
附录 4 420 种来源于反刍动物的可疑风险物质列表	277
附录 5 中国卫生部所列 2 类、85 种牛、羊动物源性可疑风险物质列表.....	294
附录 6 可疑具有 TSEs 感染性的反刍动物组织列表	297
附录 7 中国农业大学国家动物海绵状脑病实验室科研工作概述	300

第 1 篇

总 论

传染性海绵状脑病概述

1.1 传染性海绵状脑病的研究史

传染性海绵状脑病(transmissible spongiform encephalopathies, TSEs),又称朊蛋白疾病(prion disease),是一组能够感染人和动物的慢性、致死性、神经退行性传染病。现在普遍认为致病因子是细胞型朊蛋白 PrP^{C} (cellular prion protein, PrP^{C}) 发生错误折叠后形成的致病型朊蛋白,即 PrP^{Sc} (scrapie prion protein)。 PrP^{Sc} 是由机体正常的朊蛋白在某些因素作用下发生构象改变而形成的。 PrP^{Sc} 具有自我复制能力,能够诱导 PrP^{C} 转变成 PrP^{Sc} ,当 PrP^{Sc} 在体内大量聚集后能引起宿主发病。动物传染性海绵状脑病是在动物上发生的一类传染性海绵状脑病,主要包括牛海绵状脑病(bovine spongiform encephalopathy, BSE)、羊痒病(scrapie)、水貂传染性脑病(transmissible mink encephalopathy, TME)、猫科动物海绵状脑病(feline spongiform encephalopathy, FSE)和鹿的慢性消耗性疾病(chronic wasting disease, CWD)等。这类疾病共同特征是:潜伏期长达数月至数年,甚至数十年;机体感染后不发热、不产生炎症、无特异性免疫应答;均可人工传递给易感实验动物,但大多数朊病毒病在自然条件下不能水平传播;临床上呈现进行性共济失调、震颤、姿势不稳、痴呆、知觉过敏、行为反常等神经症状,病程发展缓慢,但全部以死亡告终;组织病理学病变主要出现在中枢神经系统(central nervous system, CNS),以神经元空泡化、灰质海绵状病变、神经元丧失、神经胶质和星状细胞增生、病原因子朊蛋白(PrP^{Sc})蓄积和淀粉样蛋白斑块为特征,病变通常两侧对称。人类也发生传染性海绵状脑病,主要包括库鲁病(kuru)、克雅氏病(Creutzfeldt-Jakob, CJD)、格氏病(Gerstmann-Straussler-Scheinker, GSS)和致死性家族失眠症(fatal familial insomnia, FFI)等,其发病特征相似。

1.1.1 传染性海绵状脑病的研究史

1.1.1.1 羊痒病

传染性海绵状脑病的研究最早要追溯到羊痒病,它是最古老的朊蛋白病,系朊蛋白疾病的原型。羊痒病的报道最早可追溯到 18 世纪早期,主要在英国、法国和德国,距今已有 200 多年的历史,它是一种绵羊和山羊中枢神经系统的慢性传染病。感染羊主要表现为兴奋、瘙痒、瘫痪等症状,喜欢倚靠树或者墙摩擦它们的皮肤,因此称为“瘙痒”病。法语称作“La tremblante”,是指感染动物由于共济失调而震颤,是该病的另一种临床症状。由于痒病病原体在宿主体内繁殖缓慢,做一次动物感染实验往往要用成群的羊,花费几年的时间,并且从感染细胞内分离提纯难度大,因此,对该病原体的研究工作长期没有取得突破。但是,科学家们仍然坚持不懈地从各个角度研究羊痒病病原体的本性及其致病规律。20 世纪初 M. Fadyian 曾提出羊痒病可能是由肉孢子目寄生虫引起的。1939 年, Cuille 等发现痒病致病因子能够从病羊传染给其他健康的动物,并且用滤膜过滤后仍然具有传染性,因此他提出该致病因子本质上是一种滤过性病毒。还有其他一些学者,对该致病因子相继提出了小 DNA 病毒、在膜内可复制的异常多糖、由多糖包裹的核酸、核蛋白复合物等各种各样的假设,但都缺乏确凿的实验证据。当 1971 年 T. O. Diener 首次在植物体中发现类病毒后,人们又一度认为羊痒病的病原体可能就是类病毒。在人们探索羊痒病等疾病的病因历程中,特别值得一提的是英国放射生物学家 T. Alpers 在 1966 年用能破坏 DNA 和 RNA 的放射性物质处理病羊的感染组织,发现其仍然保留感染性,随后他大胆推测羊痒病的致病因子没有核酸,可能是一种蛋白质。1967 年 Griffith 对传染因子提出了 3 种可能的机制:一种能够自我转录的蛋白质;一种形状发生改变的蛋白质,这种蛋白质通过形成像水晶种子一样的低聚物催化使正常形状的蛋白质发生同样的改变;一种能够刺激自身产物的抗体。Griffith 的第二种假说实质上是现代“唯蛋白质”学说的模型。可惜的是,由于这些假说一定程度上违背了当时普遍认为病原体需要有自身的 DNA 或 RNA 的常识,因而被视为异端邪说而搁置一边,无人问津。在以后相当长的一段时期内,大多数研究海绵状脑病的科学家致力于分离其病原体,但也一直无获。正如美国生物学家 R. Marsh 回忆的那样:“80 年代,我还在寻找病毒,但当我用纯化朊蛋白的方法纯化感染因子时,我得到了比以前用其他方法得到的更具感染性的东西。”

1.1.1.2 Gajdusek 的库鲁病及“慢病毒”

1957 年, Gajdusek 首先在新几内亚东部高原福祿地区土著居民中发现一种医学史上从未记载过的致命性神经系统综合征(库鲁病),按当地语言称之为“kuru”(意思为因害怕而震颤),其病理改变酷似人的克雅氏病,不过当时发现的病例多发生于生育年龄的妇女和 15 岁以下的儿童。而当时这些土著居民有一奇特的宗教习俗,即妇女和儿童要食用已故亲人的内脏和脑组织,这种文化现象正好和发病病例的人群分布相一致。1965 年, Gajdusek 用库鲁病患者的脑组织悬液接种至大猩猩脑内,大约 20 个月之后,大猩猩出现了和库鲁病人一样的症状,初步证实库鲁病是一种由感染性的致病因子引起的。在进一步的临床、病理及流行病学研究之后, Gajdusek 发现库鲁病的病原体是一种完全不同于人类以往所知的病原体,它不具有

DNA 和 RNA,即使在电子显微镜下也看不见病毒颗粒,只能见到浆质膜,见不到衣壳和髓核。这种病原体和病毒感染也有显著差异,潜伏期特别长,无炎症反应,对任何药物都无反应,病程不能自然缓解。Gajdusek 以这种病原体发病极慢的特点,取名为“慢病毒”。Gajdusek 在医学史上第一个发现了慢病毒及其引起人类疾病(库鲁病)的病因,因而荣膺了 1976 年诺贝尔生理学医学奖。他的工作不仅发现了一种全新类型的致病因子,还为生命科学提出了一大堆包括生命起源在内的理论和实践问题。

1.1.1.3 Prusiner 和朊病毒的发现

Prusiner 是美国加利福尼亚大学旧金山分校医学院的神经学、病毒学和生物化学教授。1968 年,他在宾夕法尼亚大学获得医学博士学位后,曾在美国国立健康研究院心肺研究所做博士后研究。1972 年,当他还是一名青年住院医师的时候,曾眼睁睁地目睹了他的一位 60 岁的女病人痛苦地死于克雅氏病引起的痴呆症。以后又发现了一类中青年人多发的克雅氏病,被认为是吃了疯牛病牛肉引起的。Prusiner 认为,中枢神经系统是医学中尚未研究彻底的前沿内容之一。为了彻底阐明克雅氏病的病因,并寻找到有效的治疗方法,他开始查阅大量与该病有关的文献资料,踏上了一条探索传染因子的漫长历程。

1974 年,Prusiner 在医学院建立一个神经病学基础实验室。他曾通过实验将克雅氏病患者的脑组织接种于黑猩猩,经过一年多的潜伏期,黑猩猩终于发病,并在两年后病死,尸解发现其脑部病理改变与人相似。克雅氏病的传染因子究竟是什么呢?这个问题一直盘旋在 Prusiner 的脑海之中。

1976 年,Gajdusek 由于对库鲁病及其致病因子的研究,而获得了诺贝尔生理学医学奖,这对 Prusiner 的工作产生了深刻的影响。他考虑到克雅氏病病原很可能与库鲁病病原相同。于是,他虚心地向周围的同事请教,但别人能告诉他的内容并不多。这是因为 Gajdusek 在库鲁病问题上的突破,是在于发现一种潜伏期很长的致命的脑病,至于引起这种脑病的病因还是未解之谜。可见,Prusiner 当时的科研思路并没有超出 Gajdusek 关于慢病毒的范围。他认为,克雅氏病是由“海绵状脑病传递因子”传递的慢性病毒感染性疾病。然而,他一直未能把这种具有传染性的病原体分离出来。其中一个主要障碍在于这种病的病情发展缓慢,需数月、数年甚至十几年才能看到病症。而传统的分离病原体的方法,必须以检测分离物的致病情况为基础。

后来真正导致 Prusiner 发现朊病毒的,是因为改用了羊痒病作为研究对象而突破的。他在研究中发现,羊痒病的致病因子是一种既不同于普通病毒也不同于类病毒的特殊病原体,具有许多独特之处。例如,已知 DNA、RNA 极易被特异性的核酸酶所破坏,导致活性丧失甚至核酸链降解,然而对羊痒病病原体使用多种核酸酶处理,均不能降低其感染力。人们曾怀疑羊痒病病原体的蛋白质内紧裹着极少量核酸,于是又用补骨脂类药物加以处理,这种药物能穿过病毒的蛋白质外壳,在紫外线辐射下与核酸形成共价键的双聚化合物,从而阻碍核酸的复制,但是专一性与核酸作用的补骨脂类却不能灭活羊痒病病原体。羟胺一般很容易修饰核酸的结构,在中性 pH 很易灭活小 RNA 病毒(如脊髓灰质炎病毒),它能使许多动植物病毒和噬菌体失活,但是羟胺浓度虽然高达 0.5 mol/L 也不能改变羊痒病原体的感染能力。 Zn^{2+} 能将 RNA 完全降解为单核苷酸,也能在相当程度上降解 DNA,但在相同条件下却不能使羊痒病病原体丧失感染能力。此外,羊痒病病原体还对多种物理灭活因素表现出惊人的抗性,核酸易受

紫外线辐射、电离辐射、超声能等因素破坏,而羊痒病病原体则对它们具有非凡的耐受力。总之,用多种破坏核酸的药物或因素处理,寻找羊痒病病原体是否含有核酸,结果均属阴性。相反,如果使用影响蛋白质的药物或因素(如蛋白酶、化学蚀变剂、蛋白变性剂等)处理羊痒病病原体,均能减弱或灭活该病原体的感染能力。Prusiner 的研究结果还指出,羊痒病病原体单个颗粒的分子质量约为 50 ku 或更小。这说明该病原体比迄今已知最小感染颗粒的类病毒还要小。根据计算,如果分子质量为 50 ku 的羊痒病病原体呈球形的话,则颗粒直径应为4~6 nm,保护性蛋白外壳厚度不可能大于 1 nm,核心应为 13~14 nm,该容量不可能容纳大于 12 个核苷酸的聚合物。根据 3 : 1 编码法则,如此小的核酸不可能编码由十几个氨基酸组成的蛋白质。

根据大量的实验结果,Prusiner 大胆地认为,人的克雅氏病与羊痒病类似,同属于海绵状脑病,是同一种病原体所致,这种病原体是蛋白质。为了把它与细菌、真菌、病毒及其他已知病原体区别开来,他将这种蛋白质致病因子定名为 prion(朊病毒)。

1. 1. 1. 4 朊病毒的体外制造

Prusiner 经过 8 年的探索,提出了“朊病毒”——一种非核酸的变构蛋白才是真正的致病元凶的假说,然而,这仅仅是理论的提出,由于缺乏确凿的实验证据,科学界对这个假说始终存在着极大的争议。其后的几十年里,科学家们尝试用实验证实这一假说。直到 2003 年,一个实验室将朊蛋白重组后经过诱导转变为淀粉样聚合体,在朊蛋白高表达的转基因小鼠体内复制了“疯牛病”,遗憾的是,还原疾病的潜伏期长,且不能诱发正常小鼠发病。他们的实验离真相还是差一步,原因在于他们并没有从根本上证实朊病毒是由正常朊蛋白变构而来。马继延注意到了一个细节,位于细胞膜上的正常朊蛋白可以被磷脂酶 C (phospholipase C)从膜上切除下来,而致病性朊蛋白却无法被切除。科学家们曾猜测,构象的改变使得朊蛋白与脂膜发生了新的相互作用,从而使磷脂酶 C 无法将其从膜上切除,另外一种说法认为变构的朊蛋白聚集在一起阻碍酶工作。马继延猜测,也许细胞膜上的脂类物质具有改变朊蛋白的作用,于是,他们另辟蹊径,尝试在体外诱导时加入细胞膜中的脂类成分,结果成功地诱导出具有致病性和感染性的朊病毒。与其他科学家的实验相比,只要将重组蛋白注入正常小鼠体内,即能诱发小鼠脑内更多朊蛋白变构,成为具有传染性和致病性的朊病毒。这是第一次从实验室证实“朊病毒”假说,首次成功重组朊病毒,也是第一次成功构建重组蛋白动物模型。

1. 1. 2 朊病毒发现的理论和实践意义

朊病毒的发现在生命科学界引起了极大的反响,这是因为这项发现不仅具有重要的理论价值,而且具有重大的实践意义。

在基础理论方面,长期以来人们信奉着分子生物学中一个关于遗传信息在细胞内生物大分子间流向的基本法则——中心法则,即认为遗传的物质基础是核酸(主要是 DNA,在有些病毒中也可以是 RNA),遗传信息的流动方向是 DNA→RNA→蛋白质,也就是说,蛋白质是在核酸所携带的遗传信息指导下合成的。按照这一经典法则,通常观点认为:传染性疾病是由细菌等微生物所引起的,这些都是有生命的致病因子,它们都有自身的核酸编码的遗传指令,即使像病毒,虽然本身没有细胞结构,必须进入寄主细胞中才能繁殖,但是最低限度,每一种病毒



需要有自己特有的核酸,正是这种特有的核酸,在寄主细胞内指导合成病毒特有的核酸和蛋白质,病毒才能繁殖。而现在,一种不含核酸的蛋白质分子居然在侵入活细胞后,也能大量复制自己,并引起传染性疾病。这个“离经叛道”的学说,无疑引起了学术界的极大反响和广泛关注。

现在越来越多的事实证明,朊病毒蛋白是由动物细胞的正常基因编码,在人类位于第20号染色体短臂,基因称为Prnp。虽然迄今所得实验结果表明,并没有“逆”中心法则的蛋白质合成,但是,在朊病毒研究过程中揭示出来的一些现象,使人们对蛋白质与蛋白质之间大分子相互作用并由此引起的高级结构构象的改变,大分子性质的变化乃至病理状况的出现,有了新的认识,从而向人们打开了分子生物学的一个崭新的研究领域。

在实际应用方面,朊病毒的发现解释了疯牛病的发病机制。20世纪80年代以来,英国已报道有17万多头牛感染上疯牛病,普遍认为是由于牛饲料中添加了羊和牛的肉和骨粉,使羊的瘙痒病病原传染给牛,使之发生牛海绵状脑病(疯牛病),已确诊有12个人因食用病牛肉受到传染而发病,这在欧洲引起了极大的震惊和恐慌。

目前已知的人和动物的朊病毒病的病症相似,从病理变化上讲,都是致死性中枢神经系统的慢性退行性疾病,表现为大脑皮层神经元的退化、空泡形成、死亡,被星状胶质细胞取代,形成海绵状,大脑皮层(灰质)变薄而白质相对明显,临床上相应地出现痴呆、共济失调和震颤等症状。对这类神经退行性疾病,目前依然没有治愈良策。阐明致病机制是有效治疗疾病的前提,因此现在这方面的研究进展很快,一些有争议的问题逐步得到论证。国际一流的学术刊物如《科学》、《细胞》,几乎每隔几期就有这方面的研究进展报告。可以预期,由于朊病毒的发现及其进一步深入的研究工作,上述顽症距有效治疗的日子已不会太遥远。

总之,朊病毒的发现是分子生物学领域中一项开拓性的工作,它不仅使人们第一次意识到除了细菌、病毒、真菌和寄生虫外,变异蛋白质亦可传播疾病,而且为现代医学了解和掌握与痴呆有关的其他疾病(如阿尔茨海默氏病)的生物学机制建立了基础,并为今后的有关药物开发和新的治疗方法的研究奠定了重要基础。

1.1.3 朊病毒发现给我们的启示

朊病毒的发现不仅在分子生物学研究中独辟蹊径,具有重要的理论价值和实践意义,而且这个发现过程本身还给予我们不少启示。首先,科学工作者要有不迷信权威,不拘泥于现有理论的条条框框,敢于批判,勇于创新的精神。20世纪创立的生物遗传学的一个经典观点即认为:任何生命的繁殖都必须依赖DNA或RNA。自从1957年英国物理学家、DNA双螺旋结构模型的建立者之一Crick提出了分子生物学中一个关于遗传信息在细胞内生物大分子间流向的基本法则(即中心法则)之后,它一直被认为是20世纪最伟大的科学发现之一,诺贝尔生理学医学奖曾17次颁发给这个领域的佼佼者,中心法则被誉为生命科学中的“圣经”。但是,科学研究中不存在僵硬的“教条”,科学理论并不是固定不变、停滞不前的,而是随着科学实践的深入和人类认识水平的提高而不断得到修正、丰富和发展。正如Prusiner所指出的,20世纪创立的生物遗传学理论确实是伟大的,但也绝非“顶峰”,必将得到发展和完善。他根据科学实践的结果,勇敢地向现有的基因理论和中心法则提出了挑战,大胆地向全世界宣布发现了朊病毒,它是“一类没有RNA和DNA,小得连电子显微镜也看不到的生命物质,它广泛存在于