

ТРАНСМІСИВНІ СПОНГІФОРМНІ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ: ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА, ТЕОРІЇ РОЗВИТКУ І БІОЛОГІЧНІ МОДЕЛІ ДОСЛІДЖЕННЯ

М. Р. Козак¹, Р. С. Стойка², Ю. Я. Кім², В. В. Влізло¹

¹Інститут біології тварин НААН України

²Інститут біології клітини НАН України

В статті подано коротку характеристику трансмісивних спонгіформних енцефалопатій. Проаналізовано застосування трансгенних ліній тварин для з'ясування функцій фізіологічного пріону й розвитку захворювання. Описано дріжджові моделі вивчення пріонних інфекцій. Наведено дані, що підтверджують пріонну та автоімунну концепції розвитку трансмісивних спонгіформних енцефалопатій. За пріонною теорією губчастоподібні утворення у мозку хворих виникають внаслідок накопичення у ньому патологічної форми пріонного білка (PrP^{Sc}). Автоімунна концепція базується на тому, що дегенерація мозку хворих є наслідком автоімунної реакції.

Ключові слова: ТРАНСМІСИВНІ СПОНГІФОРМНІ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ, ПРИОН, АВТОАНТИТІЛА, МИШІ, ДРІЖДЖІ

Трансмісивні спонгіформні енцефалопатії (ТСЕ) належить до групи небезпечних нейродегенеративних захворювань, які зустрічаються серед різних видів тварин (губчастоподібна енцефалопатія великої рогатої худоби [1], трансмісивна енцефалопатія норки [2], скрепі овець та кіз [3], хронічна виснажлива хвороба оленів та лосів [4], спонгіформна енцефалопатія котятих [5], а також у людини (хвороба Крейцфельдта-Якоба, синдром Герстманна-Штройсслера-Шейнкера, фатальне родинне безсоння, хвороба Куру [6, 7] та ін.) і завжди закінчуються летально. Характерною ознакою цих захворювань є наявність губчастоподібних утворень у мозку хворого організму. ТСЕ класифікують, згідно до їх етіології, як інфекційні, генетичні та спорадичні захворювання [8]. Для пояснення причин виникнення ТСЕ запропоновано різні концепції [9–11]. Основною є пріонна теорія, за якою губчастоподібні утворення у мозку хворих виникають внаслідок накопичення у ньому патологічної форми пріонного білка (PrP^{Sc}) [9].

Губчастоподібна енцефалопатія великої рогатої худоби (ГЕ ВРХ) виникла в Англії у середині 1980-х років після введення у корм тварин м'ясо-кісткового борошна, виготовленого із трупів кіз та овець [12, 13]. Відомо, що реплікація пріонів залежить від присутності власного білка PrP^C. Вважають, що молекула PrP^{Sc} діє як матриця, приєднуючи мономери PrP^C і перетворюючи їх у димери PrP^{Sc} [14]. На даний час ця концепція вважається експериментально доведеною, проте вона не може пояснити усі випадки виникнення ТСЕ, зокрема спорадичні випадки пріонної інфекції.

Дослідження останніх років дозволяють припускати, що ТСЕ можуть бути автоімунними захворюваннями. Автоімунна концепція базується на тому, що губчастоподібні утворення у мозку хворих тварин можуть бути наслідком автоімунної реакції [15–17]. На користь цього свідчить наявність автоантитіл до антигенів мозку в крові та спинномозковій рідині тварин із ТСЕ та пацієнтів із захворюванням Крейцфельдта-Якоба [15, 17]. Механізми індукції автоімунних процесів при ТСЕ залишаються мало вивченими. Вважають, що поява автоантитіл до білків мозку є наслідком молекулярної мімікрії певних чужорідних антигенів, які потрапляють в організм через споживання твариною інфікованих

кормів [18]. Тому не виключено, що довготривале споживання деяких харчових антигенів, може призводити до автоімунних порушень, які, за певних умов, стають причиною виникнення ТСЕ у тварин. Показниками автоімунних процесів в організмі ссавців може слугувати рівень цитотоксичної активності імуноглобулінів, наявність каталітично-активних антитіл, присутність анти-ДНК антитіл і тканиноспецифічних автоантитіл [19-21]. Остаточні механізми і причини розвитку ТСЕ не встановлено.

Загальна характеристика трансмісивних спонгіформних енцефалопатій. Найбільш характерні патологічні зміни при ТСЕ, які можна спостерігати завдяки світловій мікроскопії мозку, — дегенерація нейронів, гіперплазія і дегенерація астроцитів, формування амілоїдних бляшок. У головному мозку розвиваються дистрофічні зміни з утворенням множинних дрібних кіст, що надає тканині мозку вигляду губки [22, 23].

ТСЕ тварин і людини класифікуються згідно до їх етіології як інфекційні, генетичні та спорадичні захворювання [8, 24]. Усі прінні інфекції тварин і людей мають наступні спільні особливості: 1) стовідсоткова смертність, 2) прогресуюче порушення поведінки, чутливості та координації рухів, 3) локалізація патологічних змін у центральній нервовій системі з утворенням множинних дрібних вакуолей (губчастоподібна структура), 4) тривалий інкубаційний період, 5) здатність пріона долати видовий бар'єр і викликати захворювання в інших видів, 6) відсутність прижиттєвої діагностики, 7) відсутність ефективних засобів лікування, 8) відсутність специфічної профілактики [25]. Основні клінічні симптоми ТСЕ тварин і людини обумовлені повільно прогресуючими розладами нервової системи: порушення чутливості (гіперестензія шкіри, виражена реакція на звуки, рідше на світло), координації рухів (атаксія, спотикання, падіння) і поведінки (нервізм, агресивність, страх), а також облісіння і пігментація [7].

Збудником ТСЕ вважаються патологічні ізоформи клітинних білків пріонів, які здатні до трансмісії [9, 26]. Пріони розглядаються як новий клас інфекційних агентів, які не містять молекул нуклеїнових кислот ДНК чи РНК [9].

Спонгіформні енцефалопатії, у яких доведено пріонну етіологію, є переважно зоонозами. Інфекційні пріони в природних умовах зберігаються (іноді безсимптомно) в організмі ссавців, здатні долати видові бар'єри, викликати розвиток захворювання серед популяцій ссавців, які раніше не були чутливими до даного збудника [27, 28]. Передача збудника природним шляхом відбувається у овець, кіз, ВРХ, норок, чорнохвостих оленів, кішок, гризунів, приматів.

Виходячи зі встановленого факту, що пріонні хвороби унікальні з генетичної та інфекційної точки зору, S. В. Prussiner запропонував у 1991 році сучасну концепцію патогенезу ТСЕ [9]. Її суть полягає в тому, що людина може бути інфікована пріонами двома способами: 1) спадкова передача за Менделем (автосомно-домінантний тип успадкування). Однак, це не ргіта facіе успадкування, а послідовне — через попередню генну автореплікацію інфекційного агента; 2) трансмісія інфекційного агента аліментарним або ятрогенним шляхом. Пріонні захворювання є водночас інфекційними і спадковими хворобами. Вони можуть бути і спорадичними в тому розумінні, що є випадки, коли не виявляють жодного відомого фактора ризику [9]. Виходячи з сучасних знань, трансмісія пріонних енцефалопатій визначається трьома факторами: дозою інфекційного чинника, шляхом інфікування, видовим бар'єром [21, 29].

Шлях інфікування пріонами відіграє важливу роль у розвитку захворювання і має свою певну ієрархію. За ступенем значущості шляхи інфікування можна розподілити в такій послідовності: інтрацеребральний, інтравенозний, інтраперитонеальний, інтрадермальний, трансплацентарний, оральний [6].

Вважається, що ТСЕ можуть розповсюджуватися як через тканини трансплантату, так і через їжу [30]. Хвороба Куру була поширена у людей Форє з Папуа Нової Гвінеї, внаслідок ритуального канібалізму, а ГЕ ВРХ через те, що тварин годували м'ясо-кістковим борошном,

виготовленим із трупів худоби [9]. Враховуючи, що концентрація пріона в органах у період інкубації значна, а сам період довготривалий, джерелом збудника може стати також інфікована людина при переливанні крові, трансплантації органів та ін. [30].

Теорії розвитку трансмісивних спонгіформних енцефалопатій. Існує декілька гіпотез, які пояснюють розвиток ТСЕ. Протягом тривалого часу науковці досліджують, яким чином аномальний варіант пріону може призвести до розвитку інфекційних хвороб, таких як ТСЕ людини і тварин. Деякі фахівці ставлять цей взаємозв'язок під сумнів [10-12, 15, 18].

Відомо, що для окремих індивідуумів характерний різний рівень генетичної схильності до цієї групи захворювань. Однак дотепер причину цих розходжень не встановлено.

На даний час існують дві основні теорії, які пояснюють виникнення ТСЕ:

1. За пріонною теорією у тканині мозку при ТСЕ накопичується аномальна форма PrP^{Sc} .

2. За автоімунною теорією ТСЕ спричинені відповіддю імунної системи на присутність антигена, що імітує структуру білків власного організму.

Основною гіпотезою патогенезу ТСЕ — вважається пріонна теорія. Акумуляція пріона із зміненою конформацією його молекули веде до загибелі організму [31–33].

Пріонна концепція розвитку ТСЕ. У 1997 році S. B. Prussiner був нагороджений Нобелівською премією із фізіології та медицини за відкриття нового типу інфекційного збудника під назвою пріон, який може спричиняти велику групу фатальних захворювань.

Головний компонент інфекційної частки, що спричиняє ТСЕ або пріонові хвороби, є патологічний пріон (PrP^{Sc}), який, на відміну від клітинного пріона (PrP^{C}), є гідрофобним і має суттєво змінену третинну структуру [34, 35]. Якщо у структурі PrP^{C} переважають α -спіральні ділянки, то характерною ознакою PrP^{Sc} є велика кількість β -складчатих структур [9, 36]. Клітинний механізм, що веде до конверсії PrP^{C} у PrP^{Sc} , залишається нез'ясованим. Вважають, що молекула PrP^{Sc} діє як матриця, приєднуючи мономери PrP^{C} і перетворюючи їх у димери PrP^{Sc} . Відомо, що реплікація пріонів залежить від присутності власного білка PrP^{C} [9]. Протягом розвитку хвороби, PrP^{C} перетворюється у PrP^{Sc} , який накопичується у головному мозку. PrP^{Sc} виявлено у тварин, хворих на ТСЕ, і він є ознакою цієї групи захворювань. PrP^{Sc} присутня у великій кількості у нейронах протягом усього життя тварин. PrP^{Sc} накопичується у гліальних клітинах і згодом, при прогресуванні захворювання, поширюється дифузно у тканини центральної нервової системи, часто й у білу речовину головного мозку [37]. PrP^{Sc} присутня також в астроцитах і олігодендроцитах мозку хом'яків та щурів. Рівень PrP^{Sc} у гліальних клітинах новонароджених тварин такий самий як у їх нейронах [38]. Пріон виявлено також у селезінці, лімфовузлах, легенях, серці, нирках, скелетних м'язах та плазматичній мембрані Т-лімфоцитів [37, 39].

Досі залишається не зрозумілим зв'язок між спадковими випадками ТСЕ та інфекцією. В експерименті з трансгенними мишами, яким введено амінокислотну заміну у PrP^{C} , яка у людини спричиняє синдром Герстманна-Штройслера-Шейнкера, показано спонтанний розвиток нейродегенеративного захворювання, однак їх мозок взагалі не містив інфекційної форми PrP^{Sc} [40]. При вивченні спадкових ТСЕ у людини, встановлено, що участь PrP^{C} при трансформації у PrP^{Sc} залежить від типу мутації [41]. Твердження, що лише пріон викликає ТСЕ, все ще не має твердого доказу. Показано, що хвороботворна форма пріону PrP^{Sc} не є нейротоксичною за відсутності клітинної форми даного білка PrP^{C} . Трансгенні миші, геном яких містить велике число копій мишачого гену PrP^{C} , розвивають спонтанну нейродегенерацію (без інфікування PrP^{Sc}) залежно від їх віку [42].

Вважається, що ТСЕ є інфекційним захворюванням. Разом з тим немає жодного доказу наявності агента, що спричиняє ТСЕ: фотографії електронної мікроскопії, імунологічного доказу протікання інфекції, не існує методу, що дозволяє виростити такий інфекційний агент [43]. Послідовність пріонного білка людини -

KTNMKHMAGAAAAGAVVGGLG, складається в основному з алифатичних амінокислот, які легко полімеризуються в амілоїд-подібні фібрили [44]. Це пояснює, чому ці власні білки є відносно резистентними до гідролізу ферментами макрофагів і можуть акумулюватися у нейронах, спричиняючи їхню загибель [45]. Імунодефіцитні тварини, такі як миші SCID, не проявляють ознак захворювання ТСЕ після зараження інфікованою скрепі тканиною мозку [46]. Відсутність реакції імунної системи є незвичною, оскільки ці миші дуже чутливі до вірусних і бактерійних інфекцій.

Ще остаточно не з'ясовано, звідки береться збудник ТСЕ та як він переноситься, але більшість науковців віддають перевагу теорії пріонів.

Автоімунна концепція розвитку ТСЕ. Вважалося, що імунна система не бере участі у молекулярній еволюції пріонної хвороби [47]. Можливим поясненням цього є те, що інфекційний чинник ТСЕ є формою клітинного пріонного білка PrP^C і тому імунна система залишається толерантною до PrP^{Sc} і не розпізнає його як чужорідний агент [48]. Проте імунізація мишей за допомогою PrP^C хом'яка веде до продукції ряду антитіл, які реагують з ним, але залишаються толерантними до мишиного PrP^C [49].

Толерантність організму до PrP^C відрізняється від реакції на інші антигени мозку, наприклад основний білок мієліну (ОБМ), який задіяний у розвитку захворювань, таких як експериментальні автоімунні енцефалопатії мишей і розсіяний склероз людини. У пацієнтів із розсіяним склерозом виявлено значний рівень антитіл до ОБМ та нейрофіламенту [50-53]. Імунізація мишей ОБМ викликає сильну імунну відповідь, що веде до міграції ОБМ-реактивних Т-клітин до центральної нервової системи і розвитку автоімунного захворювання [54]. В експериментах із трансгенними мишами виявлено, що автореактивні Т-лімфоцити наявні і в нормальних тварин. Ця толерантність існує, доки автореактивні Т-кліти не активуються у відповідь на дію екстремальних умов [55, 56].

Показано, що сироватка крові овець інфікованих скрепі реагувала з нейрофіламентом (62 кДа), виділеним із мозку миші [15]. Для вивчення функцій PrP^C створено лінії тварин (PrP^{-/-}), геном яких не містить гену пріонного білка. Ін'єкція PrP^{-/-} мишам 1% гомогенату мозку мишей інфікованих скрепі не вела до розвитку ТСЕ за відсутності у них В-лімфоцитів [16]. У тварин, уражених GE ВРХ, виявлено антитіла до ОБМ ВРХ, нейрофіламенту і пріону [57, 58]. У пацієнтів із спорадичною формою ХКЯ виявлено автоантитіла до ОБМ [18]. У людей уражених ХКЯ і Куру спостерігали високі титри анти-нейрофіламент антитіл [17], в окремих випадках у пацієнтів із спорадичною формою ХКЯ виявляли також антитіла до тироїдних антигенів [59]. У людей з ХКЯ виявлено високий рівень інтерлейкіну 6, що вказує на те, що у тілі відбувається запальний процес [60]. У мозку п'яти із шести пацієнтів із спорадичною формою ХКЯ та у скрепі-інфікованих мишей виявлено підвищений рівень лімфоцитів [61].

Відомо, що миші PrP^{-/-} не є цілком толерантними до пріону. Імунізація цих тварин PrP^C веде до продукції анти-PrP^C антитіл [62]. На відміну від цього, після введення їм агента скрепі (PrP^{Sc}), продукції анти-PrP антитіл не виявлено [63]. Одним із можливих пояснень відсутності реакції імунної системи на скрепі є те, що ця інфекція не здатна активувати неспецифічні імунні медіатори, які в нормі сигналізують про появу чужорідних мікроорганізмів. Наприклад, віруси і бактерії індукують вивільнення інтерферонів, фактор некрозу пухлин, інтерлейкіну 1 та інтерлейкіну 6 [64]. За відсутності цих неспецифічних медіаторів чужорідний білок не індукує імунної відповіді навіть у мишей PrP^{-/-}. Одним із можливих пояснень цього явища є відсутність токсинів, які виділяються при бактерійній інфекції, відсутність руйнації клітин, які спричиняє вірус, і тому імунна система не помічає скрепі [21].

Спроби індукувати антитіла до власного PrP^C були невдалими. Однак успішно моноклональні антитіла продукують миші PrP^{-/-}, оскільки нормальні миші толерантні до цього білка [66]. У щурів Левіс виявлено Т-клітини і антитіла специфічні до 3-х пептидів

пріону p118–137, p182–202, і p211–230. В імунізованих пептидами пріону молодих щурів (2–6 місяці) не виявлено патології, а в 8-місячних тварин спостерігали ушкодження шкіри [65]. Це доводить, що їхня імунна система реагує на пептиди PrP^C.

Вже більше 120 років в імунології відомо, що після ін'єкції тканини мозку від одної до іншої тварини вже через 3–6 тижнів розвивається неврологічне захворювання — експериментальний алергічний енцефаломієліт, який характеризується м'язовою слабкістю, частковим паралічем і веде до загибелі організму [66, 67]. Подібний розвиток хвороби характерний і для ТСЕ. Виникає питання, чи може імунна система бути причиною цього захворювання? Автоімунні захворювання у багатьох випадках спричинені мікробами, які містять молекулярні структури подібні до структур людських та тваринних тканин.

Процес появи автоімунного захворювання складається з:

- потрапляння антигену в організм;
- відповіді імунної системи на появу антигена;
- утворення антитіл, які атакують антигени власних тканин, що мають схожі структури з антигеном;
- декількох повторів потрапляння антигена до організму, що спричиняє розвиток автоімунного захворювання.

Класичним прикладом такої моделі є ревматизм. М-Протеїн, що входить до складу клітинної стінки стрептококів, має гомологічну до людського колагену IV амінокислотну послідовність. Через 3–6 тижнів після потрапляння в організм інфекції спостерігаються шуми в серці через ушкодження тканини серця антитілами, які утворились внаслідок реакції на стрептококи [45, 68, 69]. Губчастоподібна енцефалопатія ВРХ появилася в Англії на початку 1980-х після згодування тварин м'ясо-кісткового борошна, виготовленого із трупів овець та корів [12, 13]. Можливо, ці корми містили і мікроорганізми, які володіють схожою з тканиною мозку структурою. Використовуючи бази даних SwissProt і Genbank, було знайдено фермент 4-карбокси-муконо-лактон декарбоксилазу в бактерій *Acinetobacter calcoaceticus*, *Agrobacterium tumefaciens* і *Ruminococcus albus*, який має послідовність гомологічну до ОБМ – RFAMGEV [70]. Досліджено сироватку крові 29 тварин із симптомами ТСЕ та 16 здорових тварин. Як контроль використано сироватку 30 тварин, яким виповнилось менше 30 місяців, та 28, яким більше 30 місяців. Останні контрольні групи взяті з ферми, де не було випадків захворювання на ТСЕ. Антитіла до цих бактерій було знайдено у сироватці крові усіх корів із симптомами ТСЕ та не виявлено у здорових тварин різного віку та з різних місцевостей [57]. Досліджено сироватку крові хворих із розсіяним склерозом (68), вірусним енцефалітом (10), хворобою Крейцфельдта-Якоба (2), паралічем (18), ревматизмом (20), анкілюючим спондилітом (20) та здорових донорів (30). Достатній рівень антитіл (Ig A) до *Acinetobacter* виявлено у хворих із розсіяним склерозом та у пацієнтів із захворюванням Крейцфельдта-Якоба. У здорових донорів та інших груп пацієнтів даних антитіл не виявлено [70].

Різні форми пріонових хвороб можуть бути автоімунними захворюваннями внаслідок постійної автоімунної атаки центральної нервової системи. Ключовою складовою патологічного процесу, що веде до появи ТСЕ, є продукція специфічних автоантитіл проти PrP^C і, можливо, інших імуногенних макромолекул мозку [10]. У результаті виникає постійна імунологічна атака мозку, що призводить до розвитку клінічних симптомів ТСЕ.

Основні риси автоімунної теорії розвитку ТСЕ:

- 1) ТСЕ спричинені чужорідними антигенами, які виявляють молекулярну мімікрію з тканиною мозку;
- 2) руйнівним нейрологічним агентом є антитіло, а не пріон;
- 3) на відміну від автоімунної теорії, пріонна теорія не відповідає сучасним концепціям молекулярної біології, оскільки постулює існування нових частин позбавлених нуклеїнових кислот, які спричиняють неврологічні захворювання.

Біологічні моделі дослідження ТСЕ. *Трансгенні миші.* Створено лінії мишей із делецією пріонового білка PrP^{-/-}. Спочатку було виявлено, що вони анатомічно не відрізняються від дикого типу і поведінка їх також відповідає поведінці нормальних мишей [62]. Введення їм агента скрепі не веде до розвитку ТСЕ. Цікаво, що гетерозиготні миші PrP^{+/-} хворіють на ТСЕ після інокуляції їм скрепі, але розвиток захворювання характеризується довшим інкубаційним періодом, ніж у мишей PrP^{+/+} [62].

Створено багато ліній трансгенних мишей, геном яких містить PrP багатьох видів тварин (корови, вівці, кози, лося, хом'яка, норки, свині) і людини. Геном цих мишей також несе специфічні мутації, що сприяє з'ясуванню механізмів ТСЕ [71]. Трансгенні миші використовують для з'ясування фізіологічної функції PrP^C, механізмів глікозилювання цього білка, молекулярних аспектів видового бар'єру, механізмів поширення пріону, неврологічних функцій PrP^C і PrP^{Sc}.

Після проголошення S. B. Prussiner у 1982 році пріонної теорії доцільно було підтвердити участь клітинного пріону у патогенезі ТСЕ. Для цього було створено нокаутні за PrP^C миші [72]. Виявлено, що без експресії PrP^C відбувається розвиток та функціонування клітин ссавців і організму в цілому. Проте клітинний пріон необхідний для розвитку ТСЕ [9].

Відновлення послідовності гену, що кодує структуру клітинного пріону, у нокаутних мишей, дозволяє зрозуміти важливість його при реплікації і конверсії у патологічну форму [72–77]. Генетичні трансформації у мишей дозволяють вивчити фізіологічні функції PrP^C і відповідність конкретної нуклеотидної послідовності гену до функції білка [78]. Також проведено дослідження молекулярних аспектів видового бар'єру за мутації одного чи обмеженого числа нуклеотидів у гені PrP [79–81]. Проводиться моделювання спадкових форм ТСЕ людини [82, 83], дослідження клітинної специфічності у розповсюдженні пріонів [84, 85], вивчення механізмів поширення пріонів [86, 87]. Завдяки викристанню трансгенних ліній мишей, встановлено нейропатологічну роль PrP^C і PrP^{Sc} при ТСЕ [88]. Також вивчено функції PrP Doppel [89]. Усі ці дослідження сприяють кращому розумінню природи пріону та механізмів розвитку ТСЕ.

Багато видів ТСЕ важко привити тваринам навіть в експериментальних умовах, за яких інокулянт вводять ін'єкцією одночасно внутрим'язово й інтрацеребрально [71]. При передачі збудника ТСЕ від одного виду тварин до іншого ефективність трансмісії зазвичай є низькою. Для подолання видового бар'єру створено трансгенні лінії мишей і хом'яків, у яких власний ген PrP^C замінено на відповідний аналог іншого виду чи химерний ген пріонного білка.

Дріжджові моделі вивчення ТСЕ. У 1994 році встановлено, що дріжджові білки [URE3] і [PSI⁺] є пріонами. У дріжджів відомо 6 пріонів, 4 з яких здатні утворювати амілоїдні фібрили, а 2 виконують ферментативні функції [90]. [URE3] і [PSI⁺] кодуються позахромосомними генами пекарських дріжджів *Saccharomyces cerevisiae* [91], і є пріонами Ure2p і Sup35p, відповідно [92]. Ure2p задіяний у регуляції катаболізму азоту, репресуючи гени ферментів і транспортерів, необхідні при низькому вмісті азоту у стандартному середовищі [176]. DAL5 пріон відповідає мутації *ure2*, яка веде до надекспресії багатьох генів, серед яких і DAL5, що кодує транспортер алантоату, і це вказує на наявність пріону [URE3] [93-95]. Sup35p є фактором термінації трансляції *S. cerevisiae*. Мутації у гені *sup35* і пріон [PSI⁺] призводить до незчитування термінальних кодонів [91].

Позахромосомний ген [PIN⁺] було виявлено через його потребу в активації [PSI⁺] при надпродукції Sup35p і власному розмноженні амілоїду Rnq1p [96]. У дріжджів *Podospora anserina* виявлено позахромосомний ген [Het-s], необхідний для гетерокаріонної несумісності. Продукт цього гена виявляє властивості пріонового білка [97].

Білки, для яких їх активна форма є необхідною для активації свого попередника, також можуть бути пріонами [98]. [β] пріон у пекарських дріжджів *S. cerevisiae* є самоактивувальною вакуолярною протеазою B. [β] пріон важливий під час мейозу дріжджів і

необхідний для виживання клітин у стаціонарній фазі росту [98, 99]. У *P. anserina* виявлено позахромосомний ген [C], необхідний для неправильного росту, який частково базується на самоактивувальному MAP-кіназному каскаді [100].

[PSI+], [URE3], [Het-s] і [PIN+] є амілоїдними формами Sup35p, Ure2p, HET-s і Rnq1p відповідно, для яких характерними є стійкість до дії протеаз завдяки β -складчатій структурі [101]. Кожен із цих рекомбінантних білків є трансмісивним до неінфікованих клітин при введенні амілоїдних фібрил *in vitro* і практично не передається при використанні розчинної форми цих білків [102, 103].

Шаперони Hsp104, Hsp70s і Hsp40s та багато інших білків є відповідальними за розмноження пріонів шляхом руйнування амілоїдних філаментів та створення нових β -складчатих структур [104, 105].

Висновок

На сьогоднішній день питання класифікації та дефініції пріонних хвороб людини та тварин є предметом дискусії серед фахівців різного профілю, що займаються цією проблемою. ТСЕ поділяють на інфекційні, генетично обумовлені та спорадичні випадки. Інфекційними агентами, що спричиняють ТСЕ, є білки пріони зі зміненою третинною структурою. Спадкові випадки пріонових захворювань є наслідком мутації гена, що кодує структуру пріонного білка. Спорадичні ТСЕ трапляються, коли хворий жодним чином не контактував з патогенними пріонами і геном його не містить мутації у гені *PRNP*. Пріонові білки виявлені у дріжджів, хоч здані до трансмісії і формування амілоїдних фібрил за наявності у них мутацій у гені, що кодує структуру цих білків, проте не ведуть до розвитку патологічного процесу. Якщо не усіх пріонних хвороб, то причиною виникнення спорадичних ТСЕ, може бути розвиток аутоімунного захворювання.

M. R. Kozak, R. S. Stoika, Yu. Ya. Kit, V.V. Vlizlo

TRANSMISSIBLE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHIES: COMMON CHARACTERISTIC, THEORIES OF THE DEVELOPMENT, BIOLOGICAL MODELS OF THE INVESTIGATION

S u m m a r y

For today a question of classification and definition of prion diseases of man and animals in the article of discussion among the specialists of different type, which engage in this problem. Prion diseases are divided into infectious, genetically conditioned and sporadic cases. The pathogens which cause transmissible spongiform encephalopathies are prion proteines with the changed tertiary structure. The inherited cases of prion diseases are the consequence of mutation of gene which encodes a prion protein structure. Sporadic transmissible spongiform encephalopathies happen, when a patient in no way contacted with pathogenic prions and his genome does not contain a mutation in the gene of PRNP. Yeasts prion proteins forming amyloid fibrils at presence of the mutations in a gene, which encode the structure of these proteines, however pathological process not development. If not all prion diseases, the reason of origin of sporadic transmissible spongiform encephalopathies, possibly, is development of autoimmune disease.

M. P. Козак, Р. С. Стойка, Ю. Я. Кот, В. В. Влизло

ТРАНСМИСИВНЫЕ СПОНГИФОРМНЫЕ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ: ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ТЕОРИИ РАЗВИТИЯ

И БИОЛОГИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЙ

Аннотация

В обзоре представлено краткую характеристику трансмиссивных спонгиозных энцефалопатий. Проанализировано применение трансгенных линий животных для выяснения функций физиологического приона и развития заболевания. Описано дрожжевые модели изучения прионных инфекций. Наведены данные, что подтверждают прионную и аутоиммунную концепции развития трансмиссивных спонгиозных энцефалопатий. Согласно прионной теории губчатобразные образования в мозгу больных возникают в следствии накопления в нем патологической формы прионного белка (PrP^{Sc}). Аутоиммунная концепция базируется на том, что дегенерация мозга больных — следствие аутоиммунной реакции.

1. A cohort study to examine maternally-associated risk factors for bovine spongiform encephalopathy / J. W. Wilesmith, G.A.H. Wells, J.B.M Ryan [et al.] // *Vet. Rec.* – 1997. – V. 141, № 10. – P. 239–243.
2. Marsh R. F. Epidemiologic and experimental studies on transmissible mink encephalopathy / R. F. Marsh, R. A. Bessen // *Dev. Biol. Stand.* – 1993. – № 80. – P. 111–118.
3. Demonstration of lateral transmission of scrapie between sheep kept under natural conditions using lymphoid tissue biopsy / S. Ryder, G. Dexter, S. Bellworthy, S. Tongue // *Res. Vet. Sci.* – 2004. – V. 76, № 3. – P. 211–217.
4. Williams E. S. Chronic wasting disease in North American deer and elk / E. S. Williams, M. W. Miller // *Rev. Sci. Tech.* – 2002. – V. 2, № 21. – P. 305–316.
5. Naturally occurring scrapie-like spongiform encephalopathy in five domestic cats / J. M. Wyatt, G. R. Pearson, T. Smerdon [et al.] // *Vet. Rec.* – 1991. – V. 129, № 11. – P. 233–236.
6. Шлопов В. Г. Епідеміологічні та діагностичні аспекти прионових інфекцій / В. Г. Шлопов, Л. І. Волос // *Вестник гигиены и эпидемиологии.* – 2002. – Т. 6, № 2. – С. 209–211.
7. Шлопов В. Г. Прионові інфекції: медико-соціальні та екологічні проблеми / В. Г. Шлопов– К.: КІТІС, 2000. – 152 с.
8. Волос Л. І. Прион-асоційовані спонгіформні енцефалопатії людини: питання класифікації та епідеміології / Л. І. Волос // *Вестник гигиены и эпидемиологии.* – 2002. – Т. 6, № 1. – С. 74–77.
9. Prusiner S. B. Prions / S. B. Prusiner // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – V. 95, № 23. – P. 13363–13383.
10. [Zhu B. T.](#) Human and animal spongiform encephalopathies are the result of chronic autoimmune attack in the CNS: a novel medical theory supported by overwhelming experimental evidence / B. T. [Zhu](#) // *Histol. Histopathol.* – 2005. – V. 20, № 2. – P. 575–592.
11. From rabies to transmissible spongiform encephalopathies: an immune-mediated microbial trigger involving molecular mimicry could be the answer / A. Ebringer, T. Rashid, N. Jawad [et al.] // *Med Hypotheses.* – 2007. – V. 68, № 1. – P. 113–24.
12. Влізло В. В. Взаємозв'язок між трансмісивними спонгіоформними енцефалопатіями тварин та людини / В. В. Влізло, П. І. Вербицький // *Медична хімія.* – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 107–111.
13. Сукманський О. Приони і проблема життя на землі / О. Сукманський // *Вісн. НАН України.* – 2008. – № 2. – С. 46–50.
14. Brown D. R. Prion and prejudice: normal protein and the synapse / D. R. Brown // *Trends Neurosci.* – 2001. – V. 24, № 2. – P. 85–90.
15. The 200- and 150-kDa neurofilament proteins react with IgG autoantibodies from chimpanzees with kuru or Creutzfeldt-Jakob disease; a 62 kDa neurofilament-associated protein

reacts with sera from sheep with natural scrapie / D. H. Toh, C. J. Gibbs, D. C. Gajdusek [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 1985. – V. 82, № 11. – P. 3894–3896.

16. A crucial role of B-cells in neuroinvasive scrapie / M. A. Klein, R. Frigg, E. Flechsig, [et al.] // Nature. – 1997. – V. 390, № 6661. – P. 687–690.

17. Sotelo J. Autoantibodies against axonal neurofilaments in patients with kuru and Creutzfeldt-Jakob disease / J. Sotelo, C. J. Gibbs, D. C. Gajdusek // Science. – 1980. – V. 210, № 4466. – P. 190–193.

18. Multiple sclerosis, sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and bovine spongiform encephalopathy: are they autoimmune diseases evoked by *Acinetobacter* microbes showing molecular mimicry to brain antigens? / A. Ebringer, T. Rashid, C. Wilson [et al.] // J. Nutr. Environ. Med. – 2004. – V. 4, № 14. – P. 293–309.

19. Boin F. Autoimmunity in systemic sclerosis: current concepts / F. Boin, A. Rosen // Curr Rheumatol Rep. – 2007. – V. 9, № 2. – P. 165–172.

20. Nevinsky G. A. Catalytic antibodies in healthy humans and patients with autoimmune and viral diseases / G. A. Nevinsky, V. N. Buneva // [J. cell mol. med.](#) – 2003. – V. 7, № 3. – P. 265–276.

21. Berg L. J. Insights into the role of the immune system in prion diseases / L. J. Berg // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 1994. – V. 91, № 2. – P. 429–432.

22. Волос Л. І. "Нова атипична форма" хвороби Крейтцфельдта-Якоба: труднощі та помилки клінічної і морфологічної діагностики / Л. І. Волос // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2000. – Т. 9, № 3. – С. 456 – 458.

23. [Wadsworth J. D.](#) Update on human prion disease / J. D. [Wadsworth](#), J. [Collinge](#) // [Biochim. Biophys. Acta.](#) – 2007. – V. 1772, № 6. – P. 598–609.

24. Aucouturier P. The immune system and prion diseases: a relationship of complicity and blindness / P. Aucouturier, C. Carnaud // J. Leukoc. Biol. – 2002. – V. 72, № 6. – P. 1075–1083.

25. Вербицький П. І. Губчастоподібна енцефалопатія великої рогатої худоби та інші пріонні інфекції / П. І. Вербицький: Київ, Вестінформ. – 2005., – 238 с.

26. Soto C. The controversial protein-only hypothesis of prion propagation / C. Soto, J. Castilla // Nat. Med. – 2004. – V. 10. – P. 63–67.

27. Béringue V. Prion agent diversity and species barrier / V. Béringue, J. L. Vilotte, H. Laude // Vet. Res. – 2008. – V. 39, № 4. – P. 47.

28. Molecular discrimination of atypical bovine spongiform encephalopathy strains from a geographical region spanning a wide area in Europe / J. G. Jacobs, J. P. Langeveld, A. G. Biacabe [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2007. – V. 45, № 6. – P. 1821–1829.

29. Beekes M. Sequential appearance and accumulation of pathognomonic markers in the central nervous system of hamsters orally infected with scrapie / M. Beekes, E. Baldauf, H. Diringer // J. Gen. Virol. – 1996. – V. 77, Pt 8. – P. 1925 – 1934.

30. Creutzfeldt-Jakob disease after liver transplantation / A. Creange, F. Gray, P. Cesaro [et al.] // Ann. Neurol. – 1995. – V. 38, № 2. – P. – 269–272.

31. Godon K. A. Transmissible spongiform encephalopathies in food animals. Human food safety and animal feed safety concerns for veterinarians / K. A. Godon, J. Honstead // Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract. – 1998. – V. 14, № 1. – P. 49–70.

32. Prusiner S. B. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie / S. B. Prusiner // Science. – 1982. – V. 216, № 4542. – P. 136–144.

33. Olson W. P. Prions: a review, theories, and proposals / W. P. Olson // PDA J. Pharm. Sci. Technol. – 1998. – V. 52, № 3. – P. 134–146.

34. Transgenic studies implicate interactions between homologous PrP isoforms in scrapie prion replication / S. B. Prusiner, M. Scott [et al.] // Cell. – 1990. – V. 63, № 4. – P. 673–686.

35. Brudnjak Z. Prions and prion diseases / Z. Brudnjak // Acta. Med. Croatica. – 1997. – V. 51, № 3. – P. 123–127.

36. Fraser J. R. What is the basis of transmissible spongiform encephalopathy induced neurodegeneration and can it be repaired? / J. R. Fraser // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* – 2002. – V. 28, № 1. – P. 1–11.
37. A cellular form of prion protein (PrP^C) exists in many non-neuronal tissues of sheep / M. Horiuchi, N. Yamazaki, T. Ikeda [et al.] // *J. Gen. Virol.* – 1995. – V. 76. – P. 2583–2587.
38. Moser M. Developmental expression of the prion protein gene in glial cells / M. Moser, R. J. Colello, U. Pott // *Neuron.* – 1995. – V. 14, № 3. – P. 509–517.
39. Cellular isoform of the scrapie agent protein participates in lymphocyte activation / N. R. Cashman, R. Loertscher, J. Nalbantoglu [et al.] // *Cell.* – 1990. – V. 61, № 1. – P. 185–192.
40. Spontaneous neurodegeneration in transgenic mice with mutant prion protein / K. K. Hsiao, M. Scott, D. Foster [et al.] // *Science.* – 1990. – V. 250, № 4987. – P. 1587–1590.
41. Allelic origin of the abnormal prion protein isoform in familial prion diseases / S. G. Chen, P. Parchi, P. Brown [et al.] // *Nat. Med.* – 1997. – V. 3, № 9. – P. 1009–1115.
42. Mitochondrial localization of cellular prion protein (PrP^C) invokes neuronal apoptosis in aged transgenic mice overexpressing PrP^C / N. S. Hachiya, M. Yamada, K. Watanabe [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2005. – V. 374, № 2. – P. 98–103.
43. Weissmann C. The Ninth Datta Lecture. Molecular biology of transmissible spongiform encephalopathies / C. Weissmann // *FEBS Lett.* – 1996. – V. 389, № 1. – P. 3–11.
44. Neuro-toxicity of a prion protein fragment / G. Forloni, N. Angeretti, R. Chiesa [et al.] // *Nature.* – 1993. – V. 362, № 6420. – P. 543–546.
45. Bovine spongiform encephalopathy: is it an autoimmune disease due to bacteria showing molecular mimicry with brain antigens? / A. Ebringer, J. Pirt, C. Wilson [et al.] // *Environ Health Perspect.* – 1997. – V. 105, № 11. – P. 1172–1174.
46. Taylor D. M. Scrapie infection can be established readily through skin scarification in immunocompetent but not immunodeficient mice / D. M. Taylor, I. McConnell, H. Fraser // *J. Gen. Virol.* – 1966. – V. 77. – P. 1595–1599.
47. Williamson R. A. Circumventing tolerance to generate autologous monoclonal antibodies to the prion protein / R. A. Williamson, D. Peretz, N. Smorodinsky [et al.] // *Proc. Natl Acad. Sci. U. S. A.* – 1996. – V. 93, № 14. – P. 7279–7282.
48. A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein / B. Oesch, D. Westaway, M. Walchli [et al.] // *Cell.* – 1985. – V. 40, № 4. – P. 735–746.
49. Epitope mapping of the Syrian hamster prion protein utilizing chimeric and mutant genes in a vaccinia virus expression system / M. Rogers, D. Serban, T. Gyuris [et al.] // *J. Immunol.* – 1991. – V. 147, № 10. – P. 3568–3574.
50. Antibody responses to *Acinetobacter spp.* and *Pseudomonas aeruginosa* in multiple sclerosis: prospects for diagnosis using the myelin-*Acinetobacter*-neurofilament antibody index / L. E. Hudhes, S. Bonell, R. S. Natt [et al.] // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 2001. – V. 8, № 6. – P. 1181–1188.
51. Antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein and the myelin basic protein in multiple sclerosis and other neurological diseases: a comparative study / M. Reindl, C. Lington, U. Brehm [et al.] // *Brain.* – 1999. – V. 122, Pt. 11 – P. 2047–2056.
52. Cross-reactivity between related sequences found in *Acinetobacter sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, myelin basic protein and myelin oligodendrocyte glycoprotein in multiple sclerosis / L. E. Hughes, P. A. Smith, [et al.] // *J. Neuroimmunol.* – 2003. – V. 144, № 1-2. – P. 105–115.
53. Patients with progressive multiple sclerosis have elevated antibodies to neurofilament subunit / E. Silber, Y. K. Semra, N. A. Gregson, M. K. Sharief // *Neurology.* – 2002. – V. 58, № 9. – P. 1372–1381.
54. Miller A. Tolerance and suppressor mechanisms in experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for immunotherapy of human autoimmune diseases / A. Miller, D. A. Hafler, H. L. Weiner // *FASEB J.* – 1991. – V. 5, № 11. – P. 2560–2566.

55. Virus infection triggers insulin-dependent diabetes mellitus in a transgenic model: role of anti-self (virus) immune response / M. B. A. Oldstone, M. Nerenberg, P. Southern [et al.] // *Cell*. – 1991. – V. 65, № 2. – P. 319–331.
56. Transgenic mice that express a myelin basic protein-specific T cell receptor develop spontaneous autoimmunity / J. Goverman, A. Woods, L. Larson [et al.] // *Cell*. – 1993. – V. 72, № 4. – P. 551–560.
57. Autoantibodies to brain components and antibodies to *Acinetobacter calcoaceticus* are present in bovine spongiform encephalopathy / H. Tiwana, C. Wilson, J. Pirt [et al.] // *Infect. Immun.* – 1999. – V. 67, № 12. – P. 6591–6595.
58. Antibodies to prion and *Acinetobacter* peptide sequences in bovine spongiform encephalopathy / C. Wilson, L. Hughes, T. Rashid [et al.] // *Vet. Immunol. Immunopathol.* – 2004. – V. 98, № 1-2. – P. 1–7.
59. Creutzfeldt-Jakob disease associated with high titre of antithyroid autoantibodies: case report and literature review / G. Cossu, M. Melis, A. Molari [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2003. – V. 24, № 3. – P. 138–140.
60. C-reactive protein and IL-6: new marker proteins for the diagnosis of CJD in plasma? / D. Völked, K. Zimmermann, I. Zerr [et al.] // *Transfusion*. – 2001. – V. 41, № 12. – P. 1509–1514.
61. T cells infiltrate the brain in murine and human transmissible spongiform encephalopathies / H. Lewicki, A. Tishon, D. Homann [et al.] // *J. Virol.* – 2003. – V. 77, № 6. – P. 3799–3808.
62. Ablation of the prion protein (PrP) gene in mice prevents scrapie and facilitates production of anti-PrP antibodies / S. B. Prusiner, D. Groth, A. Serban [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 1993. – V. 90, № 22. – P. 10608–10612.
63. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie / H. Bueler, A. Aguzzi, A. Sailer [et al.] // *Cell*. – 1993. – V. 73, № 7. – P. 1339–1347.
64. Bowie A. G. Viral evasion and subversion of pattern-recognition receptor signalling // A. G. Bowie, L. Unterholzner // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. – V. 8, № 12. – P. 911–922.
65. Self prion protein peptides are immunogenic in Lewis Rats / L. Souan, R. Margalit, O. Brenner [et al.] // *J. Autoimmunity*. – 2001. – V. 17, № 4. – P. 303–310.
66. Gold R. Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal models: 70 years of merits and culprits in experimental autoimmune encephalomyelitis research / R. Gold, C. Linington, H. Lassmann // *Brain*. – 2006. – V. 129. – P. 1953–1971.
67. Clinicopathological study of a myelin oligodendrocyte glycoprotein-induced demyelinating disease in LEW 1AV1 rats / H. Sakuma, K. Kohyama, I. K. Park [et al.] // *Brain*. – 2004. – V. 127. – P. 2201–2213.
68. Ebringer A. HLA molecules, bacteria and autoimmunity / A. Ebringer, C. Wilson // *J. Med. Microbiol.* – 2000. – V. 49, № 4. – P. 305–311.
69. Autoimmunity to myelin oligodendrocyte glycoprotein in rats mimics the spectrum of multiple sclerosis pathology / M. K. Storch, A. Stefferl, U. Brehm [et al.] // *Brain Pathol.* – 1998. – V. 8, № 4. – P. 681–694.
70. Antibodies to prion and *Acinetobacter* peptide sequences in bovine spongiform encephalopathy / C. Wilson, L. Hughes, T. Rashid [et al.] // *Vet. Immunol. Immunopathol.* – 2004. – V. 98, № 1-2. – P. 1–7.
71. Groschup M. H. Rodent models for prion diseases / M. H. Groschup, A. Buschmann // *Vet. Res.* – 2008. – V. 39, № 4. – P. 1–13.
72. Weissmann C. PrP knock-out and PrP transgenic mice in prion research / C. Weissmann, E. Flechsig // *Br. Med. Bull.* – 2003. – V. 66. – P. 43–60.
73. Prion protein devoid of the octapeptide repeat region restores susceptibility to scrapie in PrP knockout mice / E. Flechsig, D. Shmerling, I. Hegyi [et al.] // *Neuron*. – 2000. – V. 27, № 2. – P. 399–408.

74. A transmembrane form of the prion protein in neurodegenerative disease / R. S. Hedge, J. A. Maserianni, M. R. Scott [et al.] // *Science*. – 1998. – V. 279, № 5352. – P. 827–834.
75. Prion protein with an octapeptide insertion has impaired neuroprotective activity in transgenic mice / A. Li, P. Piccardo, S. J. Barmada [et al.] // *EMBO J.* – 2007. – V. 26, № 11. – P. 2777–2785.
76. Neonatal lethality in transgenic mice expressing prion protein with a deletion of residues 105–125 / A. Li, H. M. Christensen, L. R. Stewart [et al.] // *EMBO J.* – 2007. – V. 26, № 2. – P. 548–558.
77. Prion protein of 106 residues creates an artificial transmission barrier for prion replication in transgenic mice / S. Supattapone, P. Bosque, T. Muramoto [et al.] // *Cell*. – 1999. – V. 96, № 6. – P. 869–878.
78. Glycosylation deficiency at either one of the two glycan attachment sites of cellular prion protein preserves susceptibility to bovine spongiform encephalopathy and scrapie infections / E. Neuendorf, A. Weber, A. Saalmüller [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2004. – V. 279, № 51. – P. 53306–53316.
79. Detection of cattle-derived BSE prions using transgenic mice overexpressing bovine PrP(C) / A. Buschmann, E. Pfaff, K. Reifenberg [et al.] // *Arch. Virol. Suppl.* – 2000. – V. 16. – P. 75–86.
80. Gorfe A. A. Ser170 controls the conformational multiplicity of the loop 166–175 in prion proteins: implication for conversion and species barrier / A. A. Gorfe, A. Caflisch // *FASEB J.* – 2007. – V. 21, № 12. – P. 3279–3287.
81. Amino acid sequence and prion strain specific effects on the in vitro and in vivo convertibility of ovine/murine and bovine/murine prion protein chimeras / L. Kupfer, M. Eiden, A. Buschmann, M. H. Groschup // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2006. – V. 1772, № 6. – P. 704–713.
82. BSE prions propagate as either variant CJD-like or sporadic CJD-like prion strains in transgenic mice expressing human prion protein / E. A. Asante, J. M. Linehan, M. Desbruslais [et al.] // *EMBO J.* – 2002. – V. 21, № 23. – P. 6358–6366.
83. Dissociation of pathological and molecular phenotype of variant Creutzfeldt-Jakob disease in transgenic human prion protein 129 heterozygous mice / E. A. Asante, J. M. Linehan, I. Gowland [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2006. – V. 103, № 28. – P. 10759–10764.
84. Prion protein expression differences in microglia and astroglia influence scrapie-induced neurodegeneration in the retina of transgenic mice / L. Kercher, C. Favara, J. F. Striebel [et al.] // *J. Virol.* – 2007. – V. 81, № 19. – P. 10340–10351.
85. Race R. Entry versus blockade of brain infection following oral or intraperitoneal scrapie administration: role of prion protein expression in peripheral nerves and spleen / R. Race, M. Oldstone, B. Chesebro // *J. Virol.* – 2000. – V. 74, № 2. – P. 828–833.
86. Normal host prion protein necessary for scrapie-induced neurotoxicity / S. Brandner, S. Isenmann, A. Raeber [et al.] // *Nature*. – 1996. – V. 379, № 6563. – P. 339–343.
87. Normal host protein (PrP^C) is required for scrapie spread within the central nervous system / S. Brandner, A. Raeber, A. Sailer [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 1996. – V. 93, № 23. – P. 13148–13151.
88. Glatzel M. PrP^C expression in the peripheral nervous system is a determinant of prion neuroinvasion / M. Glatzel, A. Aguzzi // *J. Gen. Virol.* – 2000. – V. 81. – P. 2813–2821.
89. Doppel induces degeneration of cerebellar Purkinje cells independently of Bax / J. Dong, A. Li, N. Yamaguchi [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2007. – V. 171, № 2. – P. 599–607.
90. Prions of fungi: inherited structures and biological roles / R. B. Wickner, H. K. Edskes, F. Shewmaker, T. Nakayashiki // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2007. – V. 5, № 8. – P. 611–618.
91. Effects of mutations in yeast prion [PSI⁺] on amyloid toxicity manifested in *Escherichia coli* strain BL21 / B. Ono, H. Kawaminami [et al.] // *Prion*. – 2008. – V. 2, № 1. – P. 37–41.

92. Wickner R. B. [URE3] as an altered *URE2* protein: evidence for a prion analog in *S. cerevisiae* / R. B. Wickner // Science. – 1994. – V. 264, № 5158. – P. 566–569.
93. Cooper T. G. Transmitting the signal of excess nitrogen in *Saccharomyces cerevisiae* from the Tor proteins to the GATA factors: connecting the dots / T. G. Cooper // FEMS Microbiol. Revs. – 2002. – V. 26, № 3. – P. 223–238.
94. Schlumpberger M. Induction of distinct [URE3] yeast prion strains / M. Schlumpberger, S. B. Prusiner, I. Herskowitz // Mol. Cell Biol. – 2001. – V. 21, № 20. – P. 7035–7046.
95. Brachmann A. Prion generation *in vitro*: amyloid of Ure2p is infectious / A. Brachmann, U. Baxa, R. B. Wickner // Embo J. – 2005. – V. 24, № 17. – P. 3082–3092.
96. Genetic and environmental factors affecting the *de novo* appearance of the [PSI⁺] prion in *Saccharomyces cerevisiae* / I. L. Derkatch, M. E. Bradley, P. Zhou [et al.] // Genetics. – 1997. – V. 147, № 2. – P. 507–519.
97. The protein product of the *het-s* heterokaryon incompatibility gene of the fungus *Podospora anserina* behaves as a prion analog / V. Coustou, C. Deleu, S. Saupe, J. Begueret // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 1997. – V. 94, № 18. – P. 9773–9778.
98. Roberts B.T. A class of prions that propagate via covalent auto-activation / B.T. Roberts, R. B. Wickner // Genes Dev. – 2003. – V. 17, № 17. – P. 2083–2087.
99. Jones E.W. Three proteolytic systems in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* / E.W. Jones // J. Biol. Chem. – 1991. – V. 266, № 13. – P. 7963–7966.
100. A mitotically inheritable unit containing a MAP kinase module / S. Kicka, C. Bonnet, A. K. Sobering [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2006. – V. 103, № 36. – P. 13445–13450.
101. Wickner R. B. Prions: proteins as genes and infectious entities / R. B. Wickner // Genes Dev. – 2004. – V. 18, № 5. – P. 470–485.
102. King C.Y. Protein-only transmission of three yeast prion strains / C.Y. King, R. Diaz-Avalos // Nature. – 2004. – V. 428, № 6980. – P. 319–323.
103. Conformational variations in an infectious protein determine prion strain differences / M. Tanaka, P. Chien, N. Naber [et al.] // Nature. – 2004. – V. 428, № 6980. – P. 323–328.
104. Guanidine hydrochloride inhibits the generation of prion "seeds" but not prion protein aggregation in yeast / F. Ness, P. Ferreira, B. S. Cox, M. F. Tuite // Mol. Microbiol. – 2001. – V. 40, № 6. – P. 1357–1369.
105. Cox B. S. Analysis of the generation and segregation of propagons: entities that propagate the [PSI⁺] prion in yeast / B. S. Cox, F. Ness, M. F. Tuite // Genetics. – 2003. – V. 165, № 1. – P. 23–33.

Рецензент: головний науковий співробітник НВЦ з вивчення пріонних інфекцій, доктор сільськогосподарських наук, с. н. с., Д. Д. Остапів.