

Prion Proteinlerinin Biyolojisi

Erdal Balcan

Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, 45047
Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Yerleşkesi/MANİSA +90 236 2013256
erdal.balcan@cbu.edu.tr

Geliş/Received: 15 Ocak (January) 2016

Kabul/Accepted: 17 Mart (March) 2017

DOI: 10.18466/cbayarfb.319927

Özet

Alzheimer, Parkinson, Huntington ve prion hastalıkları gibi nörodejeneratif bozukluklarda ortak özellik, yanlış katlanma gösteren spesifik proteinlerin kümelenmesi ve geniş amiloid fibril ya da plakların oluşumudur. Son bulgular küçük soluble oligomerlerin nöronal yetersizlikten öncelikli olarak sorumlu olduğunu göstermiştir. Glikozilfosfatidilinozitol (GPI) çapalı hücresel bir glikoprotein olan prion proteini insan ve hayvanlarda prion hastalıkları olarak bilinen transmissible spongiform ensefalopatilerin (TSE) patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Prion hastalıklarında bu proteinin normal hücresel formu (PrP^C) hastalık etkeni izoforma (PrP^{Sc}) dönüşebilir. Prion proteinlerinin bu yapısal dönüşüm sırasında kullandığı moleküler stratejiler henüz tam olarak anlaşılammış olmasına karşın bu proteinin nörodejeneratif hastalıkların etyolojisinde ve patolojisinde merkezi bir rol oynadığı ve prion proteinlerini kodlayan genlerin (*Prnp*) mutasyonları ve polimorfizmlerinin hastalığa duyarlılık açısından önemli etkilerinin olduğu bilinmektedir. Öte yandan, çok sayıda çalışmaya karşın prion proteininin patolojik ve fizyolojik koşullardaki rolleri tam olarak belirlenememiştir. Bu derlemede, prion proteinlerinin yapısal özellikleri, hücre içi trafiği, olası fizyolojik rolleri ve apoptozis ile ilişkisi özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler— Apoptozis, Prion proteini, Protein yanlış katlanması, Sinyal transdüksiyonu.

Biology of Prion Proteins

Abstract

The common trait of neurodegenerative disorders such as Alzheimer's, Parkinson's, Huntington's, and prion diseases is accumulation of specific misfolded proteins and forming of large amyloid fibrils or plaques. Recent findings indicate that small soluble oligomers are primary causes of the neuronal dysfunction. Prion protein, a glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchored cellular glycoprotein, have a fundamental role in human and animal prion diseases known as transmissible spongiform encephalopathies (TSEs). In prion diseases, cellular form (PrP^C) of protein may convert into pathogen isoform (PrP^{Sc}). In the course of this conversion, molecular strategies used by prion proteins remain unclear however, it is known that cellular and pathological isoforms play a key role in etiology and pathology of the neurodegenerative diseases and that mutations and polymorphisms of prion protein coding genes (*Prnp*) have an important effect on the susceptibility to disease. On the other hand, despite many efforts, the roles of prion protein in pathological and physiological conditions remain be elusive. This review summarizes the structural features, intracellular traffic, and possible physiological roles of PrP^C and its relevance with apoptosis.

Keywords— Apoptosis, Prion protein, Protein misfolding, Signal transduction

1 Giriş

Fonksiyonel ve yapısal özellikleri ile yaşamın her

alanında ön plana çıkan proteinler, hücrelerin fizyolojik ortamlarında savunmasız kalabilen moleküller-

dir. Örneğin, protein biyosentezi hataya son derece açık bir süreçtir [1]. Protein sentezinin hatalı ürünleri (eksik translasyonel polipeptidler, hatalı katlanmalar ya da oligomerik protein komplekslerinin bir araya gelememesi) diyabet ve nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok bozuklukta rol alan protein yığınlarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır [2,3]. Farklı klinik gidişlere sahip nörodejeneratif hastalıklarda, beyin vakuolasyonu, nöron kaybı, sinaptik anormallikler ve yanlış katlanma gösteren protein kümelerinin serebral depolanması gibi biyokimyasal ve morfolojik özellikler ortaktır [4,5]. İnsanlarda kuru, Creutzfeldt-Jakob (CJD), Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS) ve fatal ailesel insomnia (FFI), hayvanlarda scrapie, bovine spongiform ensefalopati (BSE) gibi prion hastalıkları nörodejenerasyon ve hücrel prion proteinlerinin (PrP^C) hatalı katlanmış patojen izoformunun (PrP^{Sc}) kümelenmesi ile karakterizedir ve kendiliğinden ortaya çıkabilir, kalıtlabilir ya da bir enfeksiyon ile edinilebilir [4,6-8].

2 Yeni Tip İnfeksiyöz Ajanlar Olarak Prionlar

Prion hastalıklarına neden olan enfeksiyöz ajanın yapısı hakkında uzun süre bilgi edinilememiştir. 1966'da scrapie patojeninin iyonize radyasyona ve 250 ila 280 nm'lik ultraviyoleye direnç gösterdiği, genetik materyal içermediği ve otokatalitik bir mekanizma ile kendini yenileyen (self-replikatif) hücrel bir proteinin değişime uğramış bir formu olabileceği öne sürülmüştür [9,10]. 1970'lerin sonunda Prusiner ve ekibi, scrapie ajanını izole etmiş ve bu ajanın ısıya ve DNA'yı bozan etkenlere dirençli olduğunu ortaya koymuştur [11]. Prusiner, virus olmayan bu scrapie ajanını 'prion' (proteinimsi enfeksiyöz ajan-partikül) olarak isimlendirmiştir [12]. Prion proteininin (PrP) primer yapısının ardından proteini kodlayan gen (*Prnp*) belirlenmiştir [13,14]. *Prnp* tüm memeli genomlarında, kuşlarda [15,16], balıklarda [17] ve reptilde [18] tanımlanmıştır. Tüm *Prnp*'lerde PrP açık okuma çerçevesi (ORF) tek bir ekzonda kodlanmaktadır ancak gen, insan ve hamsterde 2, fare, koyun ve sığanda 3 ekzon içerir [13,15,19,20]. Protein kodlayan dizi tüm memelilerde ikinci ekzonda yer alır [21,22].

Çoğunlukla glikozilfosfatidilinozitol (GPI) aracılığı ile hücre membranına tutunan PrP, endozomlar ve Golgi keseleri gibi diğer sitosolik kısımlarda da yer

alabilir [23-25]. Özellikle merkezi sinir sisteminde yoğun olarak bulunan PrP'nin normal hücrel form (PrP^C) ve yanlış katlanmış patojenik form (PrP^{Sc}) olmak üzere iki yapısal izoformu vardır [26]. Normal hücrel form (PrP^C), kompleks tip iki N-bağlı oligosakkarit dizisi, bir α -heliks yapısı oluşturan üç peptid dizisi ($\alpha 1$ - $\alpha 2$ - $\alpha 3$), bir β -heliks yapısı oluşturan iki peptid dizisi ve GPI için bir sinyal dizisi içerir [27,28]. PrP^C'nin N terminal kısmında Cu⁺⁺, Ni⁺⁺, Zn⁺⁺ ve Mn⁺⁺ gibi metal iyonları için bağlanma bölgesi oluşturan, korunmuş 5 tekrarlayan oktapeptid domaini (Pro-His-Gly-Gly-Gly-Trp-Gly-Glu) yer alır [29].

3 PrP^C Paralog Proteinleri, Doppel ve Shadoo

PrP^C biyolojisi üzerine yapılan çalışmalar sonucunda iki protein paralogu (Doppel ve Shadoo) keşfedilmiştir. Doppel (downstream PrP-like-Dpl) testiste bulunur ve erkek fertilitésinin düzenlenmesinde rol oynar [30,31]. Shadoo (shadow of the prion protein-Sho) merkezi sinir sisteminde bulunur ve PrP^C ile benzer birçok etkiye sahiptir [32,33]. Doppel geni (*Prnd*) balık, fare, sığır, koyun ve insanlarda belirlenmiştir [34]. İnsanlarda *Prnd*, *Prnp*'nin 27 kb downstreamında yer alırken farede *Prnp*'nin yaklaşık 16 kb downstreamına yerleşmiştir [34-36]. Her iki gen (*Prnp* ve *Prnd*), bir prion gen kompleksini (*Prn*) oluşturur. Yüksek nukleik asit homolojisi göstermeseler de bu genlerin tek bir atasal genin duplikasyonu ile ortaya çıktığı ileri sürülmektedir [37,38]. Sho'yu kodlayan ve oldukça iyi korunmuş olan *Sprn* geni ise *Prn* lokusunun içerisinde yer almaz [32]. Bu gen, farelerde 7., insanlarda 10. kromozom üzerinde lokalize olmuştur. *Prnp* ve *Prnd* gibi *Sprn* geninin açık okuma çerçevesi tek bir ekzon içerisinde bulunur. Ek olarak, insan *Prnp* ve *Prnd* ile aynı genomik kümede (*Prnd*'nin yaklaşık 3 kb downstreamında) yerleşim gösteren hipotetik dördüncü bir prion geni (*Prnt*) betimlenmiştir [39]. *Prnt*'nin sadece primatlara özgü transpoze bir gen olduğu düşünülmektedir [40-42].

4 Hücrede PrP^C'nin Rolü ve Fonksiyonu

4.1 Hücrel Lokalizasyon ve Trafik

PrP^C hücre zarı ve endositik kısımlar arasında sürekli olarak döngüsel biçimde yer değiştirir [43]. PrP^C trafiği olarak bilinen bu döngüsel süreç, proteinin fizyolojik fonksiyonları için önemli olabilecek ka-

veol/raft ve klatriin-bağımlı internalizasyon yolaklarını içeren, üzerinde tartışmaların sürdüğü kompleks bir olaydır [27,44]. PrP^C'nin internalizasyonunda klatriin- ve non-klatriin veziküllerin rolleri ile ilgili tartışmaların [45] kaynağında GPI-çapalı proteinlerin internalizasyon için lipit yığınlarını kullanması [46] ve bu proteinlerin internalizasyon sırasında transmembran domainlerini kaybederek klatriinler ile etkileşmesi yer almaktadır. Bu yolla bakır iyonlarının da önemli olduğu bilinmektedir [47]. Öte yandan, PrP^C'nin lipit yığınları dışında kalan membran yapıları aracılığı ile de internalize oldukları gösterilmiştir [48].

4.2 PrP^C'nin Fizyolojik Rolü

Başta sinir sistemi ve bağışıklık sistemi olmak üzere birçok organda, kanser hücrelerinde ve embriyonik gelişim sürecinde çok sayıda hücrel ve fizyolojik roller üstlenmesine karşın PrP^C'nin fizyolojik rolü günümüzde tam olarak anlaşılamamıştır. Hücrel düzeyde PrP^C'nin adezyon, farklılaşma, çoğalma, hücre içi sinyal iletimi, bakır ve redoks dengesi, oksidatif stres, anjiyogenez ve hücre ölümü gibi birçok olayda rol aldığı düşünülmektedir [49-52] (Çizelge 1).

4.3 Prion Proteinleri ve Sinyal Transdüksiyonu

Yapılan çalışmalar, endojen olarak eksprese edilen PrP^C'nin hücrenin kaderini belirleyen hücre adezyonu, trafiği, proliferasyonu, farklılaşması gibi çeşitli hücre içi sinyalleme yolaklarına katıldığını ortaya koymuştur (Şekil).

4.4 PrP^C ve Apoptozis

Çok hücreli organizmalarda homeostazis, hücre çoğalması ile hücre ölümü arasındaki denge ile sağlanır [86-88]. Apoptozis, hasar görmüş, potansiyel olarak zararlı olabilecek, organizmanın ihtiyacı olmayan ya da istenmeyen hücrelerin kendi genetik yapısındaki kodlanmış bir program ile kontrol edilen fizyolojik bir hücre ölümü tipidir [89]. PrP^C'nin hücreleri oksidatif stresten koruduğu ve apoptozisi engellediği bilinmektedir [51]. PrP^C'nin N terminalinde yer alan oktapeptid bölge hem anti-apoptotik Bcl-2 ailesi üyelerinde hem de Bcl-2 ailesinin pro-apoptotik Bax ve Bak üyelerinde bulunan Bcl-2 homoloji domain-2 (BH2) ile büyük ölçüde amino asit dizi benzerliği gösterir. Bu benzerliğin PrP^C'nin hücre ölümü ya da

yaşamında önemli olduğu düşünülmektedir [43].

Çizelge 1. Prion proteinlerinin rolleri

Görev	Referans
Oksidatif strese direnç/ Nöroprotektif etki	53-59
Nörit gelişimi	26, 60-62
Akson gelişimi	63, 64
N-CAM üzerinden sinir sistemi gelişimi	65
Hücre adezyonu	61, 66
HIV-1 ile ilişkili merkezi sinir sistemi (MSS) hastalıklarının patogenezini	67
Monosit migrasyonu ¹	68
T hücreleri üzerine sinyalleme/T hücresi aktivasyonu	53, 69, 70
Anti-apoptotik etki	59, 71-73
Endoplazmik retikulum stresi, sitokrom c salınımı, kaspaz 3 aktivasyonu ve hücre ölümü	74
Fagositozun modülasyonu	75
Histon H3 ile etkileşimi ve transkripsiyonel düzenleme	76
Metastaz ve invazivlik, kanser terapilerine direnç ²	49, 77, 78
Glikolizin düzenlenmesi ³	79
Embriyogenezdepleitropik etki	80
Hematopoetik kök hücre kendini yenileme (self-renewal)	81, 82

¹ PrP^C kan-beyin bariyerini oluşturan beyin endotelinde bağlantı proteini olarak bulunur ve monositlerin transendotelial geçişini düzenler [68].

² Çeşitli tip kanserlerde PrP^C'nin aşırı ekspresyonu hızlı hücre proliferasyonu, sınırsız replikatif potansiyel, apoptozisin inhibisyonu, doku invazyonu ve metastaz gibi bazı kanser belirleyicileri ile ilişkilidir [49]. Örneğin, aşırı PrP^C ekspresyonu gastrik kanser hücre hatlarında Akt yolağının aktivasyonuna, hücrelerin adesif, invaziv ve metastatik özellik kazanmasına ve Akt aktivasyonu ile MAP-kinaz ERK1/2 fosforilasyonu üzerinden tümör invazyonu ve metastazi için önemli bir adım olan ekstraselüler matriks yıkımından sorumlu matriksmetaloproteinaz 11'in artışına neden olur [78, 83, 84].

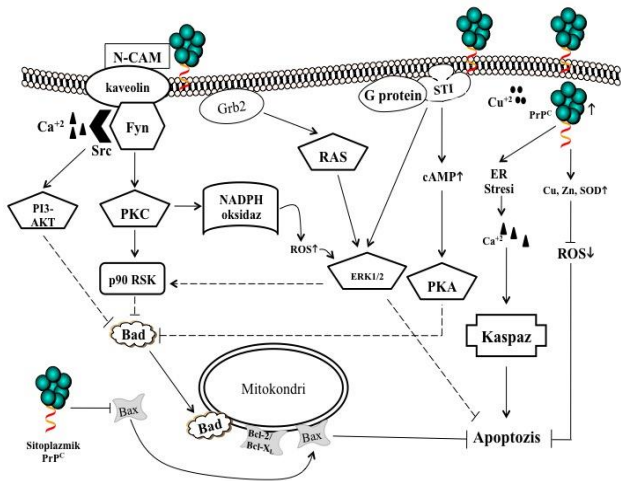
³ Glikoliz sırasında PrP^C, glukoz transporter1 ekspresyonunu Fyn-HIF-2 α yolağı üzerinden düzenler [79].

Bax nöronlarda önemli bir pro-apoptotik proteindir. Aktive olduğunda yapısal değişikliğe giderek oligo-

merize olur ve mitokondri dış zarını sitokrom *c* ve diğer apoptojenik faktörler için geçirgen hale getirir [90,91]. BH2 domaini ise Bcl-2'nin Bax ile etkileşimini düzenleyerek anti-apoptotik bir etki yaratır [43]. PrP^Cler direkt olarak Bax ile etkileşerek bu molekülün aktivasyonunu inhibe eder ve apoptozise engel olur [92-95]. Aşırı miktarda PrP^C içeren hücrelerin TRAIL-R/DR4/DR5 (TNF ile ilişkili apoptozisi indükleyen ligand reseptörü) ve TNF aracılı apoptozise dirençli oldukları bildirilmiştir [96]. Bununla birlikte, hücrel prion proteinleri ekspresyonlarının otofajiye bağımlı hücre ölümünü modüle ettiği yönünde bilgiler de mevcuttur [97]. PrP'nin anti-apoptotik (pro-survival) etkilerine karşın apoptotik mekanizmalarda rol aldığına dair çalışmalar da vardır [98-101].

5 Prion Hastalıklarının Mekanizması ve PrP^{Sc}

Konformasyonel hastalıklar olarak da adlandırılan bozuklukların temel nedeni proteinlerin yanlış katlanmasıdır [102]. Bu durum bulaşıcı sponjiyofom ensefalopatiler (transmissible spongiform encephalopathies-TSE) olarak adlandırılan prion hastalıklarında yoğun olarak görülmektedir [103]. TSE'ler özellikle, beyin vakoulizasyonu, astrogliosis, nöron apoptozisi ve MSS'de yanlış katlanmış, proteazlara dirençli prion proteinlerinin (PrP^{Sc}) yığılması ile ayırt edilebilen bir grup infeksiyöz nörodejeneratif hastalıktır [104, 105].



Şekil 1. PrP^C'nin hücre içi sinyal iletimindeki olası yeri. PI3-kinaz/Akt, PKA, PKC, Fyn ve Erk1/2 gibi çeşitli hücre içi sinyalleme yolları ya da proteinleri PrP^C aracılığı ile düzenlenir. Örneğin, farklılaşan nöronlarda Fyn, kaveolin-

1 aracılığı ile PrP^C'ye bağımlı olarak aktive olur. Bu aktivasyon ERK1/2 yolunu aktive eder. ERK1/2, NADPH oksidaza bağımlı bir mekanizma ile reaktif oksijen türleri (ROS) üzerinden kontrol edildiği için PrP^C'nin hücre içi redoks homeostazını sürdürmede bir rolü olduğu ileri sürülmüştür [85]. Fyn kinaz aktivitesi genel olarak nörit gelişiminde gerçekleşmesine karşın, PI3-kinaz/AKT yolağı ve Bcl-2/Bax ekspresyonlarının Fyn kinaz üzerinden düzenlenmesi PrP^C'nin survival etkisi olarak değerlendirilebilir. Nöron yüzeyinde N-CAM ve PrP^C etkileşimleri Fyn kinaz aktivitesine ve nörit gelişimine neden olur. PrP^C aynı zamanda laminin ile de bağlanarak MAP-kinaz/ERK yolağında rol alabilir. Endositik hücre içi PrP^C, bir adaptör protein olan Grb2 (growth factor receptor binding protein) üzerinden RAS aktivitesine neden olabilir. Öte yandan, PrP^C hücre ölüm mekanizmaları üzerine farklı roller üstlenebilir. Örneğin, PrP^C, endoplazmikretikulum stresi durumunda pro-apoptotik bir role sahipken oksidatif stres-indüklü hücre ölümünde anti-apoptotik bir faktör olarak davranır. Oklar aktivasyon, çekiçler inhibisyon, kesik çizgiler yolağın hipotetik kısmını göstermektedir [27 nolu referanstan değiştirilerek alınmıştır].

Bu hastalıklarda anahtar olay, normal hücrel formun (PrP^C) otokatalitik bir mekanizmayla patojen izoforma (PrP^{Sc}) dönüşümüdür [4,6,106]. Yapılan çalışmalar PrP^C'nin PrP^{Sc} üretimi için gerekli olduğunu göstermiştir [107-110]. PrP^C ile PrP^{Sc}'nin amino asit sayıları aynı olmasına karşın her iki izoformun β -sheet (PrP^C'de %3, PrP^{Sc}'de %43 oranında) ve α -heliks (PrP^C'de %42, PrP^{Sc}'de %30 oranında) yapıları değişiklik gösterir [111]. PrP^{Sc} proteinlerinin yeni PrP^{Sc} molekülleri oluşturmak için konak PrP^C moleküllerini yapısal değişikliğe indüklemesindeki mekanizma tam olarak aydınlatılamamış olmasına karşın PrP^C deki α -heliks yapılarının β -sheet dizilere dönüşmesinin PrP^{Sc} üretiminde önemli bir adım olduğu düşünülmektedir [22].

6 Prion Hipotezi

Prion hipotezi ya da "protein-only" hipotezi viruslar ya da nukleik asitler yerine proteinlerin infeksiyöz olduğunu ve kalıtsal bilgi taşıyabileceğini ileri sürmektedir [112]. Bir proteinin kendini çeşitli şekillerde çoğaltabilen konformasyonlara yanlış olarak katlanmasının maya, mantar ve son yıllarda insanlarda prion kalıtımının orijini olabileceği düşünülmektedir [113,114].

Protein-only hipotezine göre, infeksiyöz patojen, asıl

proteinde (PrP^C'de) görülmeyen özellikler içeren, proteinaz K'ya direnç ve toksisite gibi yeni özellikler kazanmış, serebral kümelenmeler oluşturan, yanlış katlanmış PrP^{Sc}'dir [115,116]. Viruslar ya da nukleik asitlerden çok proteinlerin infeksiyöz özellikte olduğunu ve kalıtsal bilgi taşıdığını ileri sürmesi nedeniyle protein-only hipotez, moleküler biyolojide yeni açılımlar ortaya koymak açısından önemli olabilir [4,117].

6.1 PrP^C'nin PrP^{Sc}'ye Dönüşüm Modelleri

Prion çoğalmasını açıklayan iki yaygın hipotez model bulunmaktadır: Bunlardan birincisi, **Nukleasyon-bağımlı polimerizasyon modeli (NBP)**, PrP^C ile PrP^{Sc} arasında termodinamik bir eşitlik olduğunu ileri sürmektedir [118]. PrP^C'nin dönüşümü sonrasında monomerik PrP^{Sc} öncülerinin ekleneceği, bir nukleus olarak görev yapacak kritik büyüklükte bir PrP^{Sc} oligomeri oluşumu görülür. Termodinamik dengenin bu şekilde bozulması sonucunda monomerik PrP^{Sc} konsantrasyonu kritik düzeyin üzerine çıkarsa nukleasyon mekanizması devreye girer. Oligomerler nukleus olarak görev yapar ve diğer monomerik PrP^{Sc}'leri çağırarak PrP^{Sc}'nin hızlı bir şekilde çoğalmasını sağlar [118].

Kalıp-destekli (template-assisted) ya da heterodimer model olarak adlandırılan ikinci model, bir PrP^{Sc} homodimeri şeklinde yeniden katlanma gösterecek PrP^C-PrP^{Sc} heterodimerleri oluşumunu içeren ve PrP^C'nin PrP^{Sc}'ye dönüşümün kinetik olarak kontrol edildiği bir süreçtir [105,106,119]. Monomerik PrP^{Sc} molekülü oluşumu yüksek bir kinetik bariyer nedeniyle (aktivasyon enerjisinin yüksek olması nedeniyle) engellenir. Bu modelde bir kez PrP^{Sc} molekülü olduğu zaman bir PrP^C molekülü ile etkileşir ve bir heterodimer yapı oluşur. Bu heterodimer, daha sonra iki PrP^{Sc} molekülüne dönüşür. PrP^{Sc} oluşumu sırasında yüksek aktivasyon enerjisi bariyeri şaperon proteinleri yardımıyla ya da kalıtsal TSE'lerde görülen mutasyonlar ile aşılar [120]. Bu modelde dönüşüm reaksiyonu için hız kısıtlayıcı adım, sonradan PrP^C'ye bağlanarak heterodimer oluşturacak PrP^{Sc} monomerinin oluşumudur. Ardından, PrP^{Sc}, PrP^C'nin PrP^{Sc}'ye dönüşümünü hızlandırır ve böylece daha sonra iki PrP^{Sc} monomer molekülüne ayrılacak bir homodimer oluşumunu başlatır [12,106].

7 Sonuç

Prion proteini replikatif özelliğinden ve hücre içi sinyal iletimi, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi ve apoptozis gibi çok sayıda hücrel olayda rol almasından dolayı son derece ilginç bir proteindir. Bununla birlikte, prion proteini ile ilişkili hücrel olayların moleküler mekanizmaları günümüzde belirsizliğini korumaktadır. Bu proteinin hücrel formunun patojen izoforma dönüşümü memelilerde prion hastalıkları olarak bilinen nörodejeneratif bozuklukların doğmasına neden olmaktadır. Öte yandan, prion proteini kodlayan genlerdeki tek nükleotid polimorfizmleri gibi bazı genetik değişikliklerin prion hastalıklarına duyarlılığı arttırdığı bilinmektedir [20,121,122]. Dolayısıyla, PrP yapısının ve fonksiyonunun ayrıntılı olarak belirlenmesi ve PrP^C'nin PrP^{Sc}'ye dönüşüm mekanizmalarının tam olarak aydınlatılması, özellikle nörodejeneratif hastalıkların etki mekanizmasının ve bu hastalıklara karşı yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önemli olacaktır. Günümüzde, birçok terapötik strateji PrP^{Sc} inhibisyonu üzerine yoğunlaşmıştır. PrP^C fonksiyonlarındaki değişiklikler prion-indüklü patolojilerde önemli bir rol oynuyorsa, PrP^C'nin biyolojik aktivitelerini düzenleyen hücrel yolların hedeflenmesi alternatif bir yaklaşım olabilir.

Referanslar

- [1] Buchberger, A.; Bukau, B.; Sommer, T. Protein quality control in the cytosol and the endoplasmic reticulum: brothers in arms. *Molecular Cell*, 2010; 40(2), 238-252.
- [2] Dobson, C.M. Protein folding and misfolding. *Nature*, 2003; 426(6968), 884-890.
- [3] Hartl, F.U.; Hayer-Hartl, M. Converging concepts of protein folding in vitro and in vivo. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2009;16(6), 574-581.
- [4] Pastore, A.; Zagari, A. A structural overview of the vertebrate prion proteins. *Prion*, 2007; 1(3), 185-197.
- [5] Soto, C.; Estrada, L.D. Protein misfolding and neurodegeneration. *Archives of Neurology*, 2008; 65(2), 184-189.
- [6] Makarava, N.; Kovacs, G.G.; Savtchenko, R.; Alexeeva, I.; Budka, H.; Rohwer, R.G.; Baskakov, I.V. Genesis of mammalian prions: from non-infectious amyloid fibrils to a transmissible prion disease. *PLoS Pathogens*, 2011; 7(12),

e1002419.

[7] Moore, R.A.; Taubner, L.M.; Priola, S.A. Prion protein misfolding and disease. *Current Opinion Structural Biology*, 2009; 19(1), 14-22.

[8] Parkin, E.T.; Watt, N.T.; Hussain, I.; Eckman, E.A.; Eckman, C.B.; Manson, J.C.; Baybutt, H.N.; Turner, A.J.; Hooper, N.M. Cellular prion protein regulates beta-secretase cleavage of the Alzheimer's amyloid precursor protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007; 104(26), 11062-11067.

[9] Riesner, D. The prion theory: background and basic information. *Contributions to Microbiology*, 2001; 7, 7-20.

[10] Shkundina, I.S.; Ter-Avanesyan, M.D. Prions. *Biochemistry (Moscow)*, 2007; 72(13), 1519-1536.

[11] Prusiner, S.B.; Garfin, D.E.; Cochran, S.P.; Baringer, J.R.; Hadlow, W.J.; Eklund, C.M.; Race, R.E. Evidence for hydrophobic domains on the surface of the scrapie agent. *Transactions of the American Neurological Association*, 1978; 103, 62-64.

[12] Prusiner, S.B. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*, 1982; 216(4542), 136-144.

[13] Basler, K.; Oesch, B.; Scott, M.; Westaway, D.; Walchli, M.; Groth, D.F.; McKinley, M.P.; Prusiner, S.B.; Weissmann, C. Scrapie and cellular PrP isoforms are encoded by the same chromosomal gene. *Cell*, 1986; 46(1), 417-428.

[14] Oesch, B.; Westaway, D.; Walchli, M.; McKinley, M.P.; Kent, S.B.; Aebersold, R.; Barry, R.A.; Tempst, P.; Teplow, D.B.; Hood, L.E. A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. *Cell*, 1985; 40(4), 735-746.

[15] Gabriel, J.M.; Oesch, B.; Kretschmar, H.; Scott, M.; Prusiner, S.B. Molecular cloning of a candidate chicken prion protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1992; 89(19), 9097-9101.

[16] Gasset, M.; Baldwin, M.A.; Lloyd, D.H.; Gabriel, J.M.; Holtzman, D.M.; Cohen, F.; Fletterick, R.; Prusiner, S.B. Predicted alpha-helical regions of the prion protein when synthesized as peptides form amyloid. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1992; 89(22), 10940-10944.

[17] Rivera-Milla, E.; Stuermer, C.A.; Malaga-Trillo, E. An evolutionary basis for scrapie disease: identification of a

fish prion mRNA. *Trends in Genetics*, 2003; 19(2), 72-75.

[18] Birkan, T.; Balcan, E. Trachemys scripta Türü Su Kaplumbağasında Prion Protein Gen (*Prnp*) Polimorfizmlerinin ve Apoptozis ile İlişkisinin Belirlenmesi. Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kesin Raporu, Manisa (Proje no: FBE 2009-087), 92 sayfa, 2012.

[19] Hsiao, K.; Baker, H.F.; Crow, T.J.; Poulter, M.; Owen, F.; Terwilliger, J.D.; Westaway, D.; Ott, J.; Prusiner, S.B. Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann-Straussler syndrome. *Nature*, 1989; 338(6213), 342-345.

[20] Westaway, D.; Goodman, P.A.; Mirenda, C.A.; McKinley, M.P.; Carlson, G.A.; Prusiner, S.B. Distinct prion proteins in short and long scrapie incubation period mice. *Cell*, 1987; 51(4), 651-662.

[21] Puckett, C.; Concannon, P.; Casey, C.; Hood, L. Genomic structure of the human prion protein gene. *American Journal of Human Genetics*, 1991; 49(2), 320-329.

[22] Sakaguchi, S. Molecular biology of prion protein and its first homologous protein. *The Journal of Medical Investigation*, 2007; 54(3-4), 211-223.

[23] Fournier, J.G.; Escaig-Haye, F.; Grigoriev, V. Ultrastructural localization of prion proteins: physiological and pathological implications. *Microscopy Research and Technique*, 2000; 50(1), 76-88.

[24] Laine, J.; Marc, M.E.; Sy, M.S.; Axelrad, H. Cellular and subcellular morphological localization of normal prion protein in rodent cerebellum. *The European Journal of Neuroscience*, 2001; 14(1), 47-56.

[25] Mironov, A. Jr.; Latawiec, D.; Wille, H.; Bouzamondo-Bernstein, E.; Legname, G.; Williamson, R.A.; Burton, D.; DeArmond, S.J.; Prusiner, S.B.; Peters, P.J. Cytosolic prion protein in neurons. *The Journal of Neuroscience*, 2003; 23(18), 7183-7193.

[26] Baskakov, I.V.; Legname, G.; Baldwin, M.A.; Prusiner, S.B.; Cohen, F.E. Pathway complexity of prion protein assembly into amyloid. *The Journal of Biological Chemistry*, 2002; 277(24), 21140-21148.

[27] Mehrpour, M.; Codogno, P. Prion protein: From physiology to cancer biology. *Cancer Letters*, 2010; 290(1), 1-23.

[28] Stahl, N.; Borchelt, D.R.; Hsiao, K.; Prusiner, S.B.

- Scrapie prion protein contains a phosphatidylinositol glycolipid. *Cell*, 1987; 51(2), 229-240.
- [29] Hu, W.; Rosenberg, R.N.; Stuve, O. Prion proteins: a biological role beyond prion diseases. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2007; 116(2), 75-82.
- [30] Behrens, A.; Genoud, N.; Naumann, H.; Rulicke, T.; Janett, F.; Heppner, F.L.; Ledermann, B.; Aguzzi, A. Absence of the prion protein homologue Doppel causes male sterility. *The EMBO Journal*, 2002; 21(14), 3652-3658.
- [31] Paisley, D.; Banks, S.; Selfridge, J.; McLennan, N.F.; Ritchie, A.M.; McEwan, C.; Irvine, D.S.; Saunders, P.T.; Manson, J.C.; Melton, D.W. Male infertility and DNA damage in Doppel knockout and prion protein/Doppel double-knockout mice. *The American Journal of Pathology*, 2004; 164(4), 2279-2288.
- [32] Premzl, M.; Sangiorgio, L.; Strumbo, B.; Marshall Graves, J.A.; Simonic, T.; Gready, J.E. Shadoo, a new protein highly conserved from fish to mammals and with similarity to prion protein. *Gene*, 2003; 314, 89-102.
- [33] Watts, J.C.; Westaway, D. The prion protein family: diversity, rivalry, and dysfunction. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2007; 1772(6), 654-672.
- [34] Qin, K.; O'Donnell, M.; Zhao, R.Y. Doppel: more rival than double to prion. *Neuroscience*, 2006; 141(1), 1-8.
- [35] Li, A.; Sakaguchi, S.; Atarashi, R.; Roy, B.C.; Nakaoke, R.; Arima, K.; Okimura, N.; Kopacek, J.; Shigematsu, K. Identification of a novel gene encoding a PrP-like protein expressed as chimeric transcripts fused to PrP exon 1/2 in ataxic mouse line with a disrupted PrP gene. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2000; 20(5), 553-567.
- [36] Moore, R.C.; Lee, I.Y.; Silverman, G.L.; Harrison, P.M.; Strome, R.; Heinrich, C.; Karunaratne, A.; Pasternak, S.H.; Chishti, M.A.; Liang, Y.; Mastrangelo, P.; Wang, K.; Smit, A.F.; Katamine, S.; Carlson, G.A.; Cohen, F.E.; Prusiner, S.B.; Melton, D.W.; Tremblay, P.; Hood, L.E.; Westaway, D. Ataxia in prion protein (PrP)-deficient mice is associated with upregulation of the novel PrP-like protein doppel. *Journal of Molecular Biology*, 1999; 292(4), 797-817.
- [37] Mastrangelo, P.; Westaway, D. The prion gene complex encoding PrP(C) and Doppel: insights from mutational analysis. *Gene*, 2001; 275(1), 1-18.
- [38] Mo, H.; Moore, R.C.; Cohen, F.E.; Westaway, D.; Prusiner, S.B.; Wright, P.E.; Dyson, H.J. Two different neurodegenerative diseases caused by proteins with similar structures. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001; 98(5), 2352-2357.
- [39] Makrinou, E.; Collinge, J.; Antoniou, M. Genomic characterization of the human prion protein (PrP) gene locus. *Mammalian Genome*, 2002; 13(12), 696-703.
- [40] Choi, S.H.; Kim, I.C.; Kim, D.S.; Kim, D.W.; Chae, S.H.; Choi, H.H.; Choi, I.; Yeo, J.S.; Song, M.N.; Park, H.S. Comparative genomic organization of the human and bovine PRNP locus. *Genomics*, 2006; 87(5), 598-607.
- [41] Harrison, P.M.; Khachane, A.; Kumar, M. Genomic assessment of the evolution of the prion protein gene family in vertebrates. *Genomics*, 2010; 95(5), 268-277.
- [42] Premzl, M.; Gready, J.E.; Jermiin, L.S.; Simonic, T.; Marshall Graves, J.A. Evolution of vertebrate genes related to prion and Shadoo proteins--clues from comparative genomic analysis. *Molecular Biology and Evolution*, 2004; 21(12), 2210-2231.
- [43] Zomosa-Signoret, V.; Arnaud, J.D.; Fontes, P.; Alvarez-Martinez, M.T.; Liautard, J.P. Physiological role of the cellular prion protein. *Veterinary Research*, 2008; 39(4), 9.
- [44] Negro, A.; Ballarin, C.; Bertoli, A.; Massimino, M.L.; Sorgato, M.C. The metabolism and imaging in live cells of the bovine prion protein in its native form or carrying single amino acid substitutions. *Molecular and Cellular Neurosciences*, 2001; 17(3), 521-538.
- [45] Prado, M.A.; Alves-Silva, J.; Magalhaes, A.C.; Prado, V.F.; Linden, R.; Martins, V.R.; Brentani, R.R. PrPc on the road: trafficking of the cellular prion protein. *Journal of Neurochemistry*, 2004; 88(4), 769-781.
- [46] Kaneko, K.; Vey, M.; Scott, M.; Pilkuhn, S.; Cohen, F.E.; Prusiner, S.B. COOH-terminal sequence of the cellular prion protein directs subcellular trafficking and controls conversion into the scrapie isoform. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1997; 94(6), 2333-2338.
- [47] Harris, E.D. Basic and clinical aspects of copper. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 2003; 40(5), 547-586.
- [48] Sunyach, C.; Jen, A.; Deng, J.; Fitzgerald, K.T.; Frobert, Y.; Grassi, J.; McCaffrey, M.W.; Morris, R. The mechanism of internalization of glycosylphosphatidylinositol-

anchored prion protein. *The EMBO Journal*, 2003; 22(14), 3591-3601.

[49] Antony, H.; Wiegmans, A.P.; Wei, M.Q.; Chernoff, Y.O.; Khanna, K.K.; Munn, A.L. Potential roles for prions and protein-only inheritance in cancer. *Cancer Metastasis Reviews*, 2012; 31(1-2), 1-19.

[50] Kovacs, G.G.; Budka, H. Prion diseases: from protein to cell pathology. *The American Journal of Pathology*, 2008; 172(3), 555-565.

[51] Turu, M.; Slevin, M.; Ethirajan, P.; Luque, A.; Elsbali, A.; Font, A.; Gaffney, J.; Cairols, M.; Kumar, P.; Kumar, S.; Krupinski, J. The normal cellular prion protein and its possible role in angiogenesis. *Frontiers in Bioscience*, 2008; 13, 6491-6500.

[52] Westergard, L.; Christensen, H.M.; Harris, D.A. The cellular prion protein (PrP(C)): its physiological function and role in disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2007; 1772(6), 629-644.

[53] Aude-Garcia, C.; Villiers, C.; Candeias, S.M.; Garrel, C.; Bertrand, C.; Collin, V.; Marche, P.N.; Jouvin-Marque, E. Enhanced susceptibility of T lymphocytes to oxidative stress in the absence of the cellular prion protein. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2011; 68(4), 687-696.

[54] Brown, D.R.; Schmidt, B.; Groschup, M.H.; Kretzschmar, H.A. Prion protein expression in muscle cells and toxicity of a prion protein fragment. *European Journal of Cell Biology*, 1998; 75(1), 29-37.

[55] Hoshino, S.; Inoue, K.; Yokoyama, T.; Kobayashi, S.; Asakura, T.; Teramoto, A.; Itohara, S. Prions prevent brain damage after experimental brain injury: a preliminary report. *Acta Neurochirurgica Supplement*, 2003; 86, 297-299.

[56] Malaise, M.; Schatzl, H.M.; Burkle, A. The octarepeat region of prion protein, but not the TM1 domain, is important for the antioxidant effect of prion protein. *Free Radical Biology and Medicine*, 2008; 45(12), 1622-1630.

[57] Mitteregger, G.; Vosko, M.; Krebs, B.; Xiang, W.; Kohlmannspurger, V.; Nolting, S.; Hamann, G.F.; Kretzschmar, H.A. The role of the octarepeat region in neuroprotective function of the cellular prion protein. *Brain Pathology*, 2007; 17(2), 174-183.

[58] Restelli, E.; Fioriti, L.; Mantovani, S.; Airaghi, S.; Forloni, G.; Chiesa, R. Cell type-specific neuroprotective

activity of untranslocated prion protein. *PloS One*, 2010; 5(10), e13725.

[59] Steinacker, P.; Hawlik, A.; Lehnert, S.; Jahn, O.; Meier, S.; Gorz, E.; Braunstein, K.E.; Krzovska, M.; Schwalenstocker, B.; Jesse, S.; Propper, C.; Bockers, T.; Ludolph, A.; Otto, M. Neuroprotective function of cellular prion protein in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *The American Journal of Pathology*, 2010; 176(3), 1409-1420.

[60] Graner, E.; Mercadante, A.F.; Zanata, S.M.; Martins, V.R.; Jay, D.G.; Brentani, R.R. Laminin-induced PC-12 cell differentiation is inhibited following laser inactivation of cellular prion protein. *FEBS Letters*, 2000; 482(3), 257-260.

[61] Martins, V.R.; Mercadante, A.F.; Cabral, A.L.; Freitas, A.R.; Castro, R.M. Insights into the physiological function of cellular prion protein. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2001; 34(5), 585-595.

[62] Pantera, B.; Bini, C.; Cirri, P.; Paoli, P.; Camici, G.; Manao, G.; Caselli, A. PrPc activation induces neurite outgrowth and differentiation in PC12 cells: role for caveolin-1 in the signal transduction pathway. *Journal of Neurochemistry*, 2009; 110(1), 194-207.

[63] Adle-Biassette, H.; Verney, C.; Peoc'h, K.; Dauge, M.C.; Razavi, F.; Choudat, L.; Gressens, P.; Budka, H.; Henin, D. Immunohistochemical expression of prion protein (PrPc) in the human forebrain during development. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 2006; 65(7), 698-706.

[64] Moya, K.L.; Hassig, R.; Breen, K.C.; Volland, H.; Di Giambardino, L. Axonal transport of the cellular prion protein is increased during axon regeneration. *Journal of Neurochemistry*, 2005; 92(5), 1044-1053.

[65] Santuccione, A.; Sytnyk, V.; Leshchyn'ska, I.; Schachner, M. Prion protein recruits its neuronal receptor NCAM to lipid rafts to activate p59fyn and to enhance neurite outgrowth. *The Journal of Cell Biology*, 2005; 169(2), 341-354.

[66] Malaga-Trillo, E.; Solis, G.P.; Schrock, Y.; Geiss, C.; Luncz, L.; Thomanetz, V.; Stuermer, C.A. Regulation of embryonic cell adhesion by the prion protein. *PLoS Biology*, 2009; 7(3), e55.

[67] Roberts, T.K.; Eugenin, E.A.; Morgello, S.; Clements, J.E.; Zink, M.C.; Berman, J.W. PrPc, the cellular isoform of the human prion protein, is a novel biomarker of HIV-associated neurocognitive impairment and mediates

- neuroinflammation. *The American Journal of Pathology*, 2010; 177(4), 1848-1860.
- [68] Viegas, P.; Chaverot, N.; Enslin, H.; Perriere, N.; Couraud, P.O.; Cazaubon, S. Junctional expression of the prion protein PrPC by brain endothelial cells: a role in trans-endothelial migration of human monocytes. *Journal of Cell Sciences*, 2006; 119(Pt22), 4634-4643.
- [69] Ballerini, C.; Gourdain, P.; Bachy, V.; Blanchard, N.; Levavasseur, E.; Gregoire, S.; Fontes, P.; Aucouturier, P.; Hivroz, C.; Carnaud, C. Functional implication of cellular prion protein in antigen-driven interactions between T cells and dendritic cells. *Journal of Immunology*, 2006; 176(12), 7254-7262.
- [70] Mabbott, N.A.; Brown, K.L.; Manson, J.; Bruce, M.E. T-lymphocyte activation and the cellular form of the prion protein. *Immunology*, 1997; 92(2), 161-165.
- [71] Kim, B.H.; Lee, H.G.; Choi, J.K.; Kim, J.I.; Choi, E.K.; Carp, R.I.; Kim, Y.S. The cellular prion protein (PrPC) prevents apoptotic neuronal cell death and mitochondrial dysfunction induced by serum deprivation. *Brain Research. Molecular Brain Research*, 2004; 124(1), 40-50.
- [72] Lo, R.Y.; Shyu, W.C.; Lin, S.Z.; Wang, H.J.; Chen, S.S.; Li, H. New molecular insights into cellular survival and stress responses: neuroprotective role of cellular prion protein (PrPC). *Molecular Neurobiology*, 2007; 35(3), 236-244.
- [73] Schmalzbauer, R.; Eigenbrod, S.; Winoto-Morbach, S.; Xiang, W.; Schutze, S.; Bertsch, U.; Kretzschmar, H.A. Evidence for an association of prion protein and sphingolipid-mediated signaling. *Journal of Neurochemistry*, 2008; 106(3), 1459-1470.
- [74] Ferreira, E.; Costa, R.; Marques, S.; Cardoso, S.M.; Oliveira, C.R.; Pereira, C.M. Involvement of mitochondria in endoplasmic reticulum stress-induced apoptotic cell death pathway triggered by the prion peptide PrP (106-126). *Journal of Neurochemistry*, 2008; 104(3), 766-776.
- [75] de Almeida, C.J.; Chiarini, L.B.; da Silva, J.P.; E Silva, P.M.; Martins, M.A.; Linden, R. The cellular prion protein modulates phagocytosis and inflammatory response. *Journal of Leukocyte Biology*, 2005; 77(2), 238-246.
- [76] Strom, A.; Wang, G.S.; Picketts, D.J.; Reimer, R.; Stuke, A.W.; Scott, F.W. Cellular prion protein localizes to the nucleus of endocrine and neuronal cells and interacts with structural chromatin components. *European Journal of Cell Biology*, 2011; 90(5), 414-419.
- [77] Muras, A.G.; Hajj, G.N.; Ribeiro, K.B.; Nomizo, R.; Nonogaki, S.; Chammas, R.; Martins, V.R. Prion protein ablation increases cellular aggregation and embolization contributing to mechanisms of metastasis. *International Journal of Cancer*, 2009; 125(7), 1523-1531.
- [78] Pan, Y.; Zhao, L.; Liang, J.; Liu, J.; Shi, Y.; Liu, N.; Zhang, G.; Jin, H.; Gao, J.; Xie, H.; Wang, J.; Liu, Z.; Fan, D. Cellular prion protein promotes invasion and metastasis of gastric cancer. *FASEB Journal*, 2006; 20(11), 1886-1888.
- [79] Li, Q.Q.; Sun, Y.P.; Ruan, C.P.; Xu, X.Y.; Ge, J.H.; He, J.; Xu, Z.D.; Wang, Q.; Gao, W.C. Cellular prion protein promotes glucose uptake through the Fyn-HIF-2 α -Glut1 pathway to support colorectal cancer cell survival. *Cancer Science*, 2011; 102(2), 400-406.
- [80] Manson, J.; West, J.D.; Thomson, V.; McBride, P.; Kaufman, M.H.; Hope, J. The prion protein gene: a role in mouse embryogenesis? *Development*, 1992; 115(1), 117-122.
- [81] Miranda, A.; Pericuesta, E.; Ramirez, M.A.; Gutierrez-Adan, A. Prion protein expression regulates embryonic stem cell pluripotency and differentiation. *PloS One*, 2011; 6(4), e18422.
- [82] Zhang, C.C.; Steele, A.D.; Lindquist, S.; Lodish, H.F. Prion protein is expressed on long-term repopulating hematopoietic stem cells and is important for their self-renewal. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006; 103(7), 2184-2189.
- [83] Liang, J.; Ge, F.; Guo, C.; Luo, G.; Wang, X.; Han, G.; Zhang, D.; Wang, J.; Li, K.; Pan, Y.; Yao, L.; Yin, Z.; Guo, X.; Wu, K.; Ding, J.; Fan, D. Inhibition of PI3K/Akt partially leads to the inhibition of PrP(C)-induced drug resistance in gastric cancer cells. *The FEBS Journal*, 2009; 276(3), 685-694.
- [84] Liang, J.; Pan, Y.; Zhang, D.; Guo, C.; Shi, Y.; Wang, J.; Chen, Y.; Wang, X.; Liu, J.; Guo, X.; Chen, Z.; Qiao, T.; Fan, D. Cellular prion protein promotes proliferation and G1/S transition of human gastric cancer cells SGC7901 and AGS. *FASEB Journal*, 2007; 21(9), 2247-2256.
- [85] Mouillet-Richard, S.; Schneider, B.; Pradines, E.; Pietri, M.; Ermonval, M.; Grassi, J.; Richards, J.G.; Mutel, V.; Lounay, J.M.; Kellermann, O. Cellular prion protein signaling in serotonergic neuronal cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2007; 1096, 106-119.

- [86] Evan, G.I.; Brown, L.; Whyte, M.; Harrington, E. Apoptosis and the cell cycle. *Current Opinion in Cell Biology*, 1995; 7(6), 825-834.
- [87] Grassilli, E.; Carcereri de Prati, A.; Monti, D.; Troiano, L.; Menegazzi, M.; Barbieri, D.; Franceschi, C.; Suzuki, H. Studies of the relationship between cell proliferation and cell death. II. Early gene expression during concanavalin A-induced proliferation or dexamethasone-induced apoptosis of rat thymocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1992; 188(3), 1261-1266.
- [88] Pittoni, V.; Valesini, G. The clearance of apoptotic cells: implications for autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, 2002; 1(3), 154-161.
- [89] Kerr, J.F.; Wyllie, A.H.; Currie, A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *British Journal of Cancer*, 1972; 26(4), 239-257.
- [90] Martinou, J.C.; Green, D.R. Breaking the mitochondrial barrier. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 2001; 2(1), 63-67.
- [91] Roucou, X.; Montessuit, S.; Antonsson, B.; Martinou, J.C. Bax oligomerization in mitochondrial membranes requires tBid (caspase-8-cleaved Bid) and a mitochondrial protein. *The Biochemical Journal*, 2002; 368(Pt 3), 915-921.
- [92] Bounhar, Y.; Zhang, Y.; Goodyer, C.G.; LeBlanc, A. Prion protein protects human neurons against Bax-mediated apoptosis. *The Journal of Biological Chemistry*, 2001; 276(42), 39145-39149.
- [93] Lin, D.T.; Jodoin, J.; Baril, M.; Goodyer, C.G.; LeBlanc, A.C. Cytosolic prion protein is the predominant anti-Bax prion protein form: exclusion of transmembrane and secreted prion protein forms in the anti-Bax function. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2008; 1783(10), 2001-2012.
- [94] Roucou, X.; Giannopoulos, P.N.; Zhang, Y.; Jodoin, J.; Goodyer, C.G.; LeBlanc, A. Cellular prion protein inhibits proapoptotic Bax conformational change in human neurons and in breast carcinoma MCF-7 cells. *Cell Death and Differentiation*, 2005; 12(7), 783-795.
- [95] Roucou, X.; LeBlanc, A.C. Cellular prion protein neuroprotective function: implications in prion diseases. *Journal of Molecular Medicine (Berlin)*, 2005; 83(1), 3-11.
- [96] Diarra-Mehrpour, M.; Arrabal, S.; Jalil, A.; Pinson, X.; Gaudin, C.; Pietu, G.; Pitaval, A.; Ripoché, H.; Eloit, M.; Dormont, D.; Chouaib, S. Prion protein prevents human breast carcinoma cell line from tumor necrosis factor alpha-induced cell death. *Cancer Research*, 2004; 64(2), 719-727.
- [97] Barbieri, G.; Palumbo, S.; Gabrusiewicz, K.; Azzalin, A.; Marchesi, N.; Spedito, A.; Biggiogera, M.; Sbalchiero, E.; Mazzini, G.; Miracco, C.; Pirtoli, L.; Kaminska, B.; Comincini, S. Silencing of cellular prion protein (PrP^C) expression by DNA-antisense oligonucleotides induces autophagy-dependent cell death in glioma cells. *Autophagy*, 2011; 7(8), 840-853.
- [98] Mattei, V.; Matarrese, P.; Garofalo, T.; Tinari, A.; Gambardella, L.; Ciarlo, L.; Manganeli, V.; Tasciotti, V.; Misasi, R.; Malorni, W.; Sorice, M. Recruitment of cellular prion protein to mitochondrial raft-like microdomains contributes to apoptosis execution. *Molecular Biology of the Cell*, 2011; 22(24), 4842-4853.
- [99] Castilla, J.; Hetz, C.; Soto, C. Molecular mechanisms of neurotoxicity of pathological prion protein. *Current Molecular Medicine*, 2004; 4(4), 397-403.
- [100] Hetz, C.A.; Soto, C. Stressing out the ER: a role of the unfolded protein response in prion-related disorders. *Current Molecular Medicine*, 2006; 6(1), 37-43.
- [101] Wang, X.; Dong, C.F.; Shi, Q.; Shi, S.; Wang, G.R.; Lei, Y.J.; Xu, K.; An, R.; Chen, J.M.; Jiang, H.Y.; Tian, C.; Gao, C.; Zhao, Y.J.; Han, J.; Dong, X.P. Cytosolic prion protein induces apoptosis in human neuronal cell SH-SY5Y via mitochondrial disruption pathway. *BMB Reports*, 2009; 42(7), 444-449.
- [102] Moreno-Gonzalez, I.; Soto, C. Misfolded protein aggregates: mechanisms, structures and potential for disease transmission. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 2011; 22(5), 482-487.
- [103] Soto, C.; Saborio, G.P. Prions: disease propagation and disease therapy by conformational transmission. *Trends in Molecular Medicine*, 2001; 7(3), 109-114.
- [104] Collinge, J. Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. *Annual Review of Neuroscience*, 2001; 24, 519-550.
- [105] Prusiner, S.B. Prions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1998; 95(23), 13363-13383.
- [106] Griffith, J.S. Self-replication and scrapie. *Nature*,

1967; 215(5105), 1043-1044.

[107] Bueler, H.; Aguzzi, A.; Sailer, A.; Greiner, R.A.; Autenried, P.; Aguet, M.; Weissmann, C. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. *Cell*, 1993; 73(7), 1339-1347.

[108] Manson, J.C.; Clarke, A.R.; McBride, P.A.; McConnell, I.; Hope, J. PrP gene dosage determines the timing but not the final intensity or distribution of lesions in scrapie pathology. *Neurodegeneration*, 1994; 3(4), 331-340.

[109] Prusiner, S.B.; Groth, D.; Serban, A.; Koehler, R.; Foster, D.; Torchia, M.; Burton, D.; Yang, S.L.; DeArmond, S.J. Ablation of the prion protein (PrP) gene in mice prevents scrapie and facilitates production of anti-PrP antibodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1993; 90(22), 10608-10612.

[110] Sakaguchi, S.; Katamine, S.; Shigematsu, K.; Nakatani, A.; Moriuchi, R.; Nishida, N.; Kurokawa, K.; Nakaoko, R.; Sato, H.; Jishage, K.; Kuno, J.; Noda, T.; Miyamoto, T. Accumulation of proteinase K-resistant prion protein (PrP) is restricted by the expression level of normal PrP in mice inoculated with a mouse-adapted strain of the Creutzfeldt-Jakob disease agent. *Journal of Virology*, 1995; 69(12), 7586-7592.

[111] Pan, K.M.; Baldwin, M.; Nguyen, J.; Gasset, M.; Serban, A.; Groth, D.; Mehlhorn, I.; Huang, Z.; Fletterick, R.J.; Cohen, F.E.; Prusiner, S.B. Conversion of alpha-helices into beta-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1993; 90(23), 10962-10966.

[112] Noinville, S.; Chich, J.F.; Rezaei, H. Misfolding of the prion protein: linking biophysical and biological approaches. *Veterinary Research*, 2008; 39(4), 48.

[113] Chernoff, Y.O. Stress and prions: lessons from the yeast model. *FEBS Letters*, 2007; 581(19), 3695-3701.

[114] Chien, P.; Weissman, J.S.; DePace, A.H. Emerging principles of conformation-based prion inheritance. *Annual Review of Biochemistry*, 2004; 73, 617-656.

[115] Novitskaya, V.; Bocharova, O.V.; Bronstein, I.; Baskakov, I.V. Amyloid fibrils of mammalian prion protein are highly toxic to cultured cells and primary neurons. *The Journal of Biological Chemistry*, 2006; 281(19), 13828-13836.

[116] Stefani, M.; Dobson, C.M. Protein aggregation and aggregate toxicity: new insights into protein folding, misfolding diseases and biological evolution. *Journal of Molecular Medicine (Berlin)*, 2003; 81(11), 678-699.

[117] Soto, C.; Castilla, J. The controversial protein-only hypothesis of prion propagation. *Nature Medicine*, 2004; 10 Suppl: S63-67.

[118] Jarrett, J.T.; Lansbury, P.T. Jr. Seeding "one-dimensional crystallization" of amyloid: a pathogenic mechanism in Alzheimer's disease and scrapie? *Cell*, 1993; 73(6), 1055-1058.

[119] Donne, D.G.; Viles, J.H.; Groth, D.; Mehlhorn, I.; James, T.L.; Cohen, F.E.; Prusiner, S.B.; Wright, P.E.; Dyson, H.J. Structure of the recombinant full-length hamster prion protein PrP(29-231): the N terminus is highly flexible. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1997; 94(25), 13452-13457.

[120] Liemann, S.; Glockshuber, R. Transmissible spongiform encephalopathies. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1998; 250(2), 187-193.

[121] Prusiner, S.B.; Scott, M.R. Genetics of prions. *Annual Review of Genetics*, 1997; 31, 139-175.

[122] Tranulis, M.A. Influence of the prion protein gene, Prnp, on scrapie susceptibility in sheep. *APMIS*, 2002; 110, 33-43.