

## Prion Proteinleri ve Etki Mekanizmaları

Lütfiye Kadioğlu Dalkılıç<sup>1\*</sup>, Abdullah Aslan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi, Hemşirelik Bölümü, Elazığ, Türkiye

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, Elazığ, Türkiye

\*e-mail: tkadioglu85@gmail.com

DOI: 10.57244/dfbd.1229717

Geliş tarihi/Received:05/01/2023

Kabul tarihi/Accepted:13/12/2023

### Özet

Proteinler bir organizmanın yaşamsal faaliyetlerinin yerine getirilmesinde ve regülasyonunda çok önemli etkileri olan biyolojik moleküllerdir. Organizmanın genomu tarafından kodlanan proteinlerin işlevsel olabilmesi için posttranskripsiyonel olarak modifiye edilmeleri gerekmektedir. Bu modifikasyonlar sonucunda proteinin fonksiyon göstermesinde başlıca rol oynayan üç boyutlu bir konformasyona sahip olur. Organizmada bu protein katlanmaları bazı kontrol sistemleri tarafından kontrol edilmekte ve hatalı katlanmış olan proteinler bu degradasyon sistemi tarafından imha edilmektedir. Ancak bazı durumlarda bu hatalı katlanan proteinler degradasyona uğramazlar ve normal fonksiyonlarını yerine getiremeyip organizmada bir takım bozuklukların veya hastalıkların ortaya çıkmasına sebep olurlar. Prionlar, insanları ve hayvanları etkileyen ölmüçül nörodejeneratif hastalıklar grubundadır. Bu hastalıkların önemli bir özelliği kendiliğinden çoğalıp bulaşabilen ve sadece proteinden meydana gelen hücrel prion proteini (PrP<sup>Sc</sup>) ile ilişkili olmalarıdır. Memeli glikoproteinleri grubuna dahil olan PrP<sup>Sc</sup>'ler genellikle glikozilfosfatidilinositol (GPI) aracılığıyla membrana bağlı olarak bulunan proteinlerdir. Prion proteinlerinin normal biyolojik fonksiyonları, hatalı katlanan prion proteinleri ile ilişkilendirilmiş hastalıklar ve bu hastalıkların tedavisinde kullanılan güncel terapiler bu derlemenin konusunu oluşturmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Nörodejeneratif Hastalıklar, Prion, Protein katlanması, Proteinler

## Prion Proteins and Effect Mechanisms

### Abstract

Proteins are biological molecules that are very important in the regulation and regulation of an organism's vital activities. Proteins encoded by the organism's genome need to be modified post transcriptionally to be functional. As a result of these modifications, the proteins have a three-dimensional conformation to be able to become functional. In organism, these protein folds are controlled by some control systems and the defective folded proteins are destroyed by this degradation system. However, in some cases, these defective folding proteins don't undergo degradation and fail to fulfill their normal functions, leading to the occurrence of certain disorders or diseases in the organism. Prions are a group of fatal neurodegenerative diseases that affect humans and animals. An important feature of these diseases is that they are associated with a cellular prion protein (PrP<sup>Sc</sup>), a protein-only cellular prion protein that can self-replicate and transmit. PrP<sup>Sc</sup> belong to the group of mammalian glycoproteins and are usually membrane-bound proteins through glycosylphosphatidylinositol (GPI). The normal biological functions of prion proteins, diseases associated with wrong folding prion proteins, and current therapies used in the treatment of these diseases are the subject of this review.

**Keywords:** Neurodegenerative Diseases, Prion, Protein Folding, Proteins

## Giriş

Proteinler yapısal ve fonksiyonel özellikleri bakımından önemli makromoleküller olup 3 boyutlu yapıya sahiptirler. Özelliklerini sahip oldukları bu yapıdan kazanırlar. Her bir protein aminoasitlerin birbirine bağlanması sonucu oluşur. Her proteinin kendine has bir aminoasit dizisi mevcuttur. Doğal globuler proteinlerde, polipeptid zinciri tam olarak uzamamış, aksine zayıf fiziksel bağlarla devamlılığını sürdürecektir şekilde katlanmıştır. Eğer ısıyla veya başka nedenlerle bu katlanma biçimi bozulursa, denatüre olurlar.

Polipeptit zincirlerindeki katlanmalarda meydana gelebilecek herhangi bir değişiklik, proteinin biyolojik özelliğinin tahrip olması anlamına gelir. Özellikle şaperon proteinleri, çoğu proteinlerin doğru bir şekilde katlanmasına yardım eden bir fonksiyona sahiptir. Proteinlerin katlanma süreçlerine dahil olarak onların yanlış katlanmalarının önüne geçerler ve böylece yanlış katlanma nedeniyle birikim oluşumunu engellemiş olurlar. Hücrede çeşitli noktalarda bulunurlar ve hedef proteinlerin doğru ya da yanlış katlandığının ayırımına varabilecek yetenektedirler (Chakraborty ve ark. 2005). Yanlış katlanma veya aminoasit diziliminde herhangi bir mutasyon sonucu kendi doğal üç boyutlu yapısını kazanamayan proteinler; şaperonlar ve bir çeşit proteazom sisteminden oluşan “protein kontrol sistemi” olarak adlandırılan bir sistem tarafından fark edilerek yıkılma sürecine sokulur (Chaudhuri ve Paul 2006; Hosszu ve ark. 2009; Lupi ve Peryassu 2007). Yanlış katlanma olarak tabir edilen bu hatalı katlanma durumu, proteinin doğal formundan tamamen farklı stabil bir formasyona kavuşmasına neden olmaktadır.

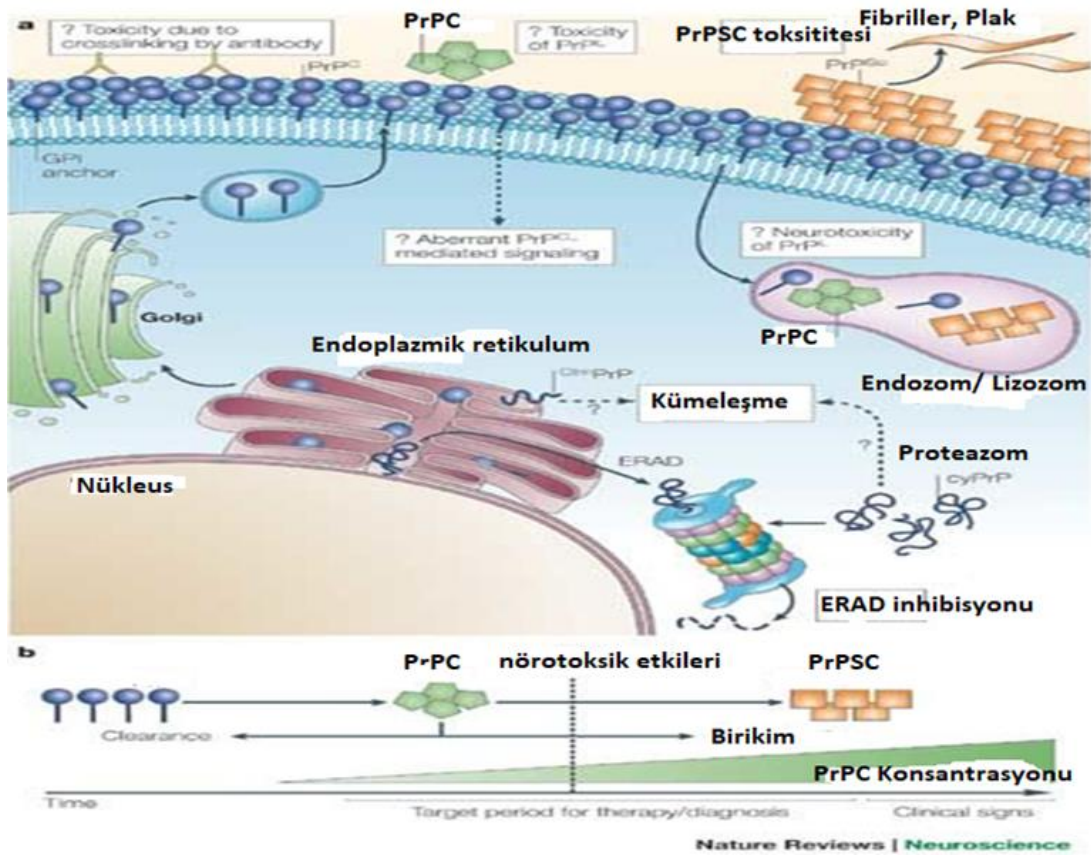
Bu durumda hem insanları hem de hayvanları etkileyen ölümcül ve nörodejeneratif hastalıklar meydana gelir. Hüresel prion proteini de böyle hatalı katlanmalar yaparak prion hastalıklarına sebep olmaktadır (Lupi ve Peryassu 2007; Marijanovic ve ark. 2009).

## Prion Proteini

1970’lerin sonunda Prusiner ve ekibi scrapie ajanını ayırtmış olup bu ajanın nükleik asitleri bozan etkenlere karşı dirençli olduğunu ortaya koymuştur (Prusiner ve ark. 1978). Prusiner ne bakteri ne virus olan bu ajanı prion (proteinimsi infeksiyöz ajan partikül) olarak isimlendirmişti (Prusiner 1982).

Prionlar, 253 aminoasitten oluşan ve insanda yirminci kromozomdaki PNRP geni tarafından kodlanan ve kendisini replike edebilen hücre yüzey proteinleridir (Mastrianni ve Roos 2000). PrP’lerin yarı-ömrü 3-6 saat arasındadır (Stahl ve ark. 1987). PNRP genindeki bazı polimorfizimlerin Creutzfeldt- Jakob hastalığının fenotipini, inkübasyon süresini etkilediğini ve bu hastalığa karşı yatkınlık oluşturduğu tespit edilmiştir (Heinemann 2005). Proteinlerin ve enzimlerin yapısını belirleyen, şekil ve gelişmeyi düzenleyen nükleik asitler prionlarda yoktur.

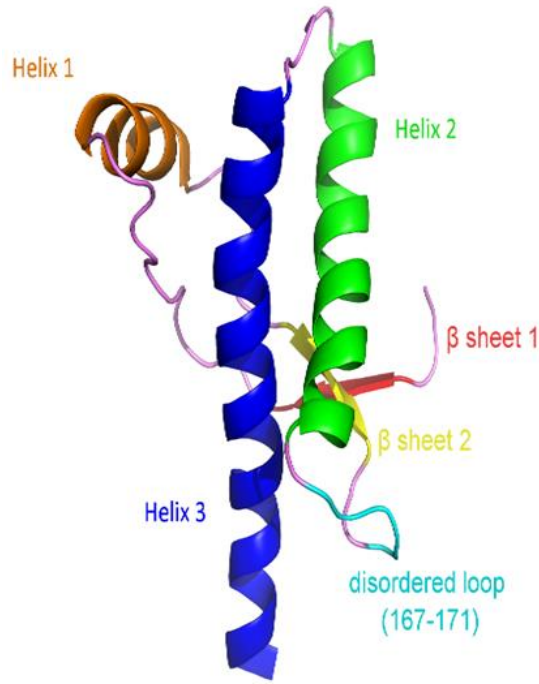
Hüresel prion proteini (PrPC) hücrenin dış yüzeyine glikozile fosfatidil inozitol (GPI) ile bağlanan alfa heliks yapısında bir yüzey proteindir (Şevik 2014). PrPC proteini metabolik yolakta protein kompleksinin merkezinde iskelet görevi yaparak diğer proteinlerin bağlanmasını sağlar (Linden 2017).



Şekil 1. Prion sentez mekanizması (Yıldön, 2017)

## Prion Gen Ailesi

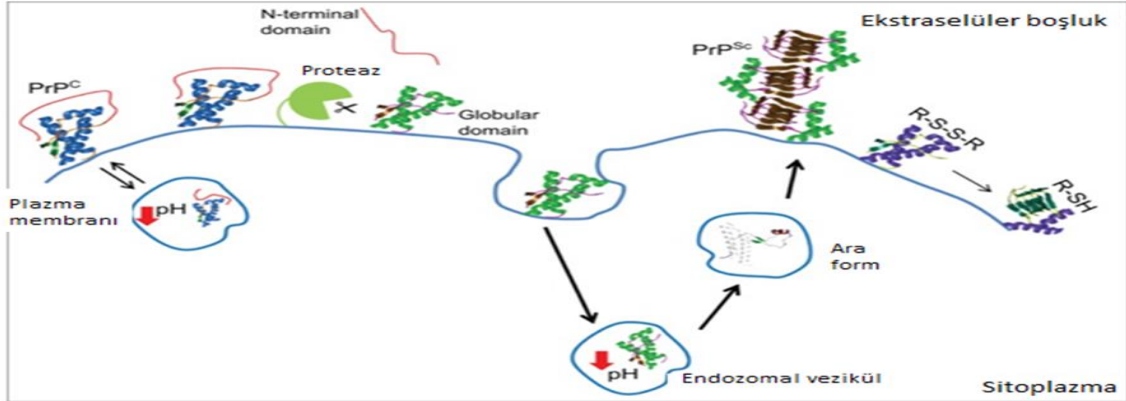
Prion geni; PRNP, PRND, SPRN ve PRNT olmak üzere dört üyeden oluşmaktadır. PRNP; PrPC'yi ifade eder. PRND; testislerde ifade edilir ve fertilitiyi düzenleyen Doppel prion proteinini kodlar. SPRN; merkezi sinir sisteminde ifade edilir ve PrPC'ye benzer Shadoo prion proteinini kodlamaktadır. PRNT ise erişkinlerin testis dokusunda ifade edilir (Watts ve Westaway 2007). PrPC'nin moleküler yapısı N ve C terminal bölgelerinden oluşur. C terminal ucu 3 adet alfa heliks ve 2 adet kısa anti paralel beta ipliğinden oluşurken, N terminal ucu esnek olup çözünür proteininin yapısal olmayan formu olarak şekillenir (Ji ve Zhang 2010). N terminal bölgesinin oktopeptid repeat (sekizli kısa tekrar dizi) alanı bakır iyonlarına bağlanabilme özelliğine sahiptir. Bakır iyonları da PrPC'nin endositozunu tetiklemektedir (Lysek ve ark., 2005). Bakıra bağlanmanın enfeksiyon oluşumunda önemli olduğu düşünülmektedir (Thackray ve Bujdoso, 2002). Prion proteinleri (PrPC) sentezlendikten sonra golgi aygıtına yönlendirilir, golgi aygıtında modifiye olur. Salgı yoluyla hücre yüzeyine taşınır (Grassmann vd. 2013).



Şekil 2. Prionların yapısı (Srivastava ve ark. 2017)

### Prionların Biyolojik Fonksiyonları

Prionlar diğer membran proteinleriyle birlikte hücre zarında sinyal iletiminde görev alıp özellikle merkezi sinir sisteminde pre ve post sinaptik kompartmanlarda yoğun bir şekilde ifade edilirler. Hafıza ve uyku gibi fizyolojik fonksiyonlarda görev alırlar. Nörodejenerasyon ile bağlantıları olduğundan hücrel prion proteinlerinin nöron koruyucu etkileri de bulunmaktadır (Wulf ve ark., 2017).



Şekil 3. PrPC'nin hücre yüzeyinde ki yeri ve PrPSC'ye dönüşümü (Benetti ve Legname 2015)'den modifiye edilmiştir.

Ayrıca hücrel prion proteinlerinin mental fonksiyonlarda (van der Kamp ve Daggett 2010), kök hücre yenilemede (Linden 2017), hücre içi sinyal iletiminde, hücre adezyonu ve hücre ölümünde rol oynadıkları görülmüş olup, bazı kanser tiplerinde PrPC'nin yüksek miktardaki ifadesi metastaz ve doku invazyonu gibi kanser belirleyici bir anahtardır (Antony ve ark. 2012). Proliferasyon, farklılaşma, hücreye bakır aktarımı ve hücrelerin oksidatif strese karşı korunması gibi bir çok önemli olayda rol aldığı düşünülmektedir (Westergard, Christensen, ve Harris 2007).

## Normal prion proteini (prpc) ile patojen prion proteini (prpsc) arasındaki farklar

Patojen prion proteinleri (PrPSC) normal prion (PrPC) proteinlerinin yanlış katlanmasıyla oluşmuş olup posttranslasyonel bir üründür. Normal hücrel prion protein (PrPC) 'nin yapısı %43'si  $\alpha$  heliks, %3'ü  $\beta$  tabakadan oluşurken, Patojen prion formu (PrPSC)'nin %30'u  $\alpha$  heliks, %43'ü  $\beta$  tabakasından oluşmaktadır (Watts ve Westaway 2007). PrPC proteinaz K'a duyarlı olup , PrPSC proteinaz K'a karşı dirençlidir. Ayrıca PrPC deterjanda çözünürken, PrPSC deterjanda çözünmez (Velayos ve ark. 2010). Patojen prion (PrPSC) 136° 'de 30 dakika 3 bar atmosferde ısıtılınca enfektif özelliğini yitirir (Yılmaz, 2002). PrPSC'nin sodyum hipoklorit ile inaktivasyonu mümkündür. PrPSC dokularda histolojik tetikte iltihap görülmez (Hüseyinoğlu, 2002).

## Prion proteinleri ile ilişkilendirilmiş hastalıklar

Prion proteinlerinin oluşum mekanizması olan proteinlerin hatalı katlanması Alzheimer, Parkinson ve Huntington (erken yaşlanma) gibi hastalıkları akla getirmektedir. Bu hastalıklarda, prion oluşumuna benzer bir mekanizma ile hastalığa özgü semptomlar ortaya çıkar.

Patojen prion hastalıklarında genetik faktörlerin de olduğu düşünülmekte olup 129. kodonda metiyonin/valin homozigotluğunun bulunmasının bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Haltia 2000). Proteinlerin hatalı katlanmasından dolayı anormal protein birikimi oluşmaktadır. Patojen prion proteinlerin birikmesi sonucunda hücrede amiloidler oluşur bu da hücrenin ölmesine sebep olur (Kocabay ve Geçkil, 2013). Protein katlanma hastalıklarının oluşum nedenleri ve mekanizmaları;

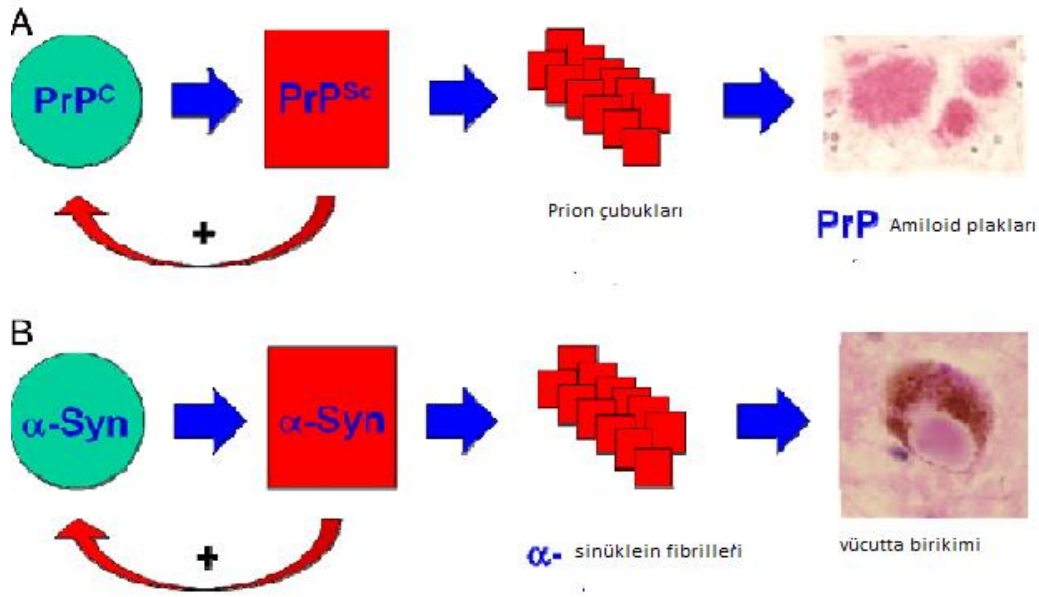
**Tablo 1.** Hastalıkların oluşum nedenleri (Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi, 2017)

Hastalık	Protein	Moleküler Bozukluklar
Bulaşıcı Süngerimsi Beyin Dejenerasyonları (TSE)	Prion Proteini(PrP)	Beyinde birikim (protein salındıktan sonra)
Alzheimer	Beta amyloid	Beyinde birikim (protein salındıktan sonra)
Huntington	alfa-Synüklein poliglutamin	-
Katarakt	Crystallin	Hatalı katlanma ve gözde birikim
Kanser	P53	Mutasyon Sonucu hatalı katlanma, birikim
Parkinson	alfa-Synüklein	-
Marfon Sendromu (MS)	Fibrilin (FBN-1)	Hatalı katlanma

## Prpc' nin Parkinson Hastalığı İle İlişkisi

Bu hastalığın moleküler temeli  $\alpha$ -sinüklein'nin konformasyonel dönüşümünden ve fibriller yapı oluşturmaktan kaynaklanmaktadır. Bu proteininin patolojik formu oligomer ve fibrillerden oluşup beta tabaka bakımından oldukça zengindir.

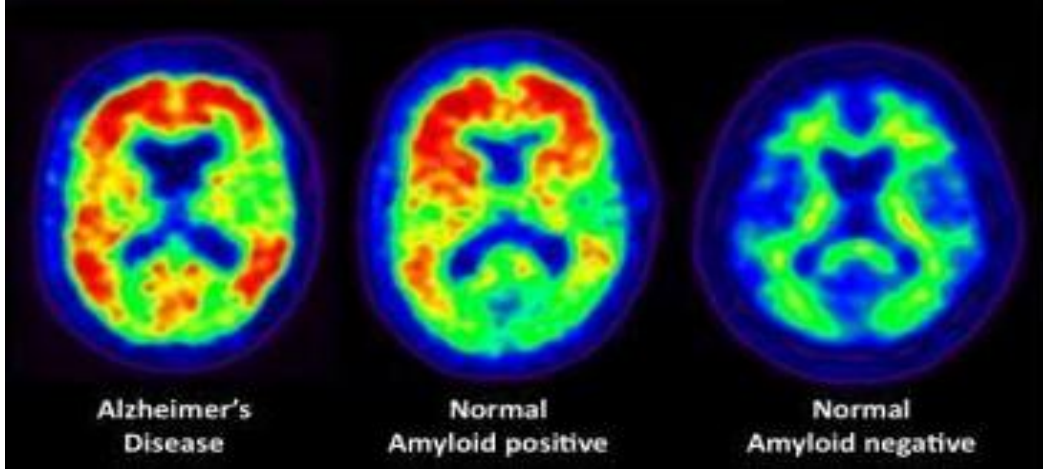
Prion hastalıkları ile benzer biyofiziksel ve biyokimyasal özellikler göstermektedir. Bundan dolayı parkinson hastalığının patolojisinde prion benzeri bir mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir (Chu ve Kordower, 2015).



Şekil 4. Alfa sinüklein fibrilleri (Scientific Research An Academic Publisher, 2017)

## Prpc' nin Alzheimer Hastalığı İle İlişkisi

Alzheimer hastalığı zihinsel fonksiyonların ilerleyici hafıza kaybı ile kendini gösterdiği önemli bir nörodejeneratif hastalıktır. Patolojik bulgular beyinde hiper fosforile tau ve amiloid beta birikiminin Alzheimer'ın patolojisinde merkezi bir rol oynadığını düşündürmektedir. Hüresel prion proteini amiloid beta oligomerleri için hücre yüzey reseptörüdür. PrPSC proteini amiloid beta oligomerleri üzerinden nörotoksik sinyaller ileterek zihinsel bozukluğa ve sinaptik hasara yol açmaktadır. Sonuçta, amiloid beta birikimi ve tau prion benzeri etki gösterip beynin her yerine yayılmaya imkan tanımaktadır (Zhou ve ark. 2015). Anormal prion proteinleri genellikle merkezi sinir sistemini etkileyerek beynin süngerimsi bir hal almasına sebep olan dejeneratif, bulaşıcı ve ölümcül hastalıklardır (Yılmaz, 2002). Ayrıca merkezi sinir sisteminde vakuolizasyon, sinir hücresi ölümü, amyloid plak oluşumuna neden olur ve immun yanıt görülmez.



Şekil 5. Alzheimer hastalığında amiloid birikimi (The New York Times, 2017)

### Öldürücü Ailesel Uyuyamama Hastalığı

Otozomal dominant kalıtsal bir prion hastalığı olup 40 – 60 yaş arası kişilerde görülür. Nöronlar arası iletişim kaybı oluşur. Uyuyamama, panik atak, aşırı terleme, halusasyon ve tepkisizlik görülür ki bu da ani ölümle sonuçlanır. Şimdiye kadar 40 ailede 100 bireyde tespit edilmiş olup Avusturya, İtalya, Almanya, Fransa, İspanya, Birleşik Krallık, Finlandiya, Japonya, Çin, Fas, Avustralya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde görülmüştür. Son olarak 2011 yılında Hollanda'da görülmüştür (Imran ve Mahmood 2011).

### Gerstmann Straussler Scheinker Hastalığı

PNRP geninde germline (eşey hücrelerinde olan) nokta mutasyonlar ve insersiyonlar meydana gelir. Hastalarda kodon 102'de mutasyona rastlanmakta olup, bu mutasyon prolin yerine lösinin yer değiştirmesine sebep olur (Young ve ark. 1995). Hastalığa yakalanan kişilerde yazı yazma güçlüğü, konuşmada bozukluk, koordinasyon bozukluğu, hafıza kaybı ve bunama gözükmektedir.

### Creutzfeldt- Jakob Hastalığı

PrPC'nin PrPSC'e kendiliğinden konformasyonel dönüşümü ve bundan dolayı nöron kaybı yaşanır (Şevik 2014). Dondurulmuş beyin dokusunda amiloid plaklar saptanmıştır. Hastalarda görme kaybı, bunama, kas titremesi görülmektedir (Haltia 2000). Prion hastalıklarının % 85- % 90'ını SCJD oluşturur (Jansen ve ark. 2009). Yıllık ölüm oranı Avustralya, Kanada ve Avrupa'da milyonda 1,39 olarak saptanmıştır (Ladogana ve ark. 2005). Ölümün çoğunun beyaz ırkta olduğu bildirilmiştir (Holman ve ark. 2010). PNRP genindeki bazı polimorfizimlerin, Creutzfeldt- Jakob hastalığının fenotipini, inkübasyon süresini etkilediğini ve bu hastalığa karşı yatkınlık oluşturduğunu tespit edilmiştir (Heinemann 2005). Genellikle yaşlılarda görülür ve inkübasyon süresi uzundur (Haltia, 2000).

## Ailesel Creutzfeldt- Jakob Hastalığı

PNRP geninde germline nokta mutasyonlar ve insersiyonlar meydana gelir. Beyinde süngerimsi dejenerasyonlar oluşur (Şevik 2014). Tüm CJD vakalarının %5-%10'unu oluşturur. Slovakya, Şili, İtalya, İspanya, İsrail, Slovakya ve Japonya'da tespit edilmiştir (Imran ve Mahmood 2011).

## Yeni Tip Creutzfeldt- Jakob Hastalığı

Beyinde vakuolizasyon ile çevrilmiş yoğun PrP amiloid plaklar gözlenmiştir (Şevik 2014). İnkübasyon süresi az olup gençlerde (16-40 yaş arası) görüldüğü bildirilmiştir (Haltia, 2000). Psikiyatrik bozukluklar ve ataksi en önemli belirtisidir. İngiltere başta olmak üzere Fransa, İrlanda ve İtalya'da saptanmıştır (Hüseyinoğlu, 2011).

## Prion Hastalıklarının Tedavisi

Günümüzde prion hastalıklarının tedavisine yönelik, prionların çoğalmasını engelleyen ilaç geliştirme çalışmaları yapılmaktadır. Ancak bu ilaçların hastalığın erken evrelerinde etkili olabileceği belirtilmiş olup sadece yaşam süresini bir miktar uzatabilmektedir (Şevik 2014).

**Tablo 2.** Prion hastalıklarına karşı antienfektif ilaçlar (Şevik 2014).

BİLEŞİK SINIFLARI	ÖRNEK	ETKİ MEKANİZMASI
Poli sülfanlı maddeler	Suramin	PrP <sup>C</sup> nin agregasyonunu teşvik eder
Polien antibiyotikler	Anfoterisin B	PrP <sup>Sc</sup> 'nin endositozunu tetikler
Poliaminler	Dospa	PrP <sup>Sc</sup> akümüülasyonunu engeller
Fenotiazinler	Klorpromazin	PrP <sup>Sc</sup> formasyonunu inhibe eder
Akridinler	Kinakrin	PrP <sup>Sc</sup> formasyonunu inhibe eder
Amiloidotrofik interkalatör	Kongo kırmızısı	PrP <sup>Sc</sup> stabilizasyonunu inhibe eder
Dizayner peptidler	Beta tabakası kesici peptid	PrP <sup>Sc</sup> 'nin konformasyonel değişimini tersine çevirir

## Sonuç

Prion proteinlerinin sebep olduğu hastalıkların inkübasyon süreleri uzun olduğundan teşhisi kolay olmamaktadır. Hastalık ortaya çıktıktan sonra da hayatta kalma süresi çok kısadır. Araştırmalar, hastalığın tedavisine yönelik terapötik müdahalenin mümkünse erken aşamada gerçekleştirilmesinin gerekliliğini vurgulamaktadır (Şevik 2014). Ancak hatalı katlanmış prion proteinlerinin oluşum mekanizması, merkezi sinir sisteminde özellikle beyinde birikmesi sonucu nöron



kaybına yol açmaktadır. Dejenerasyona sebep olma mekanizmaları hakkında daha ortaya çıkarılması gereken birçok belirsizlik, yeni bilimsel araştırmalara ihtiyaç duymaktadır.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

### Kaynaklar

- Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi. (2017). [veterinary.ankara.edu.tr/fidanci/Ders\\_Notlari/AA-Proteinler.pdf](http://veterinary.ankara.edu.tr/fidanci/Ders_Notlari/AA-Proteinler.pdf) (Erişim Tarihi:15.12. 2017).
- Antony, H., Wiegman, A. P., Wei, M. Q., Chernoff, Y. O., Khanna, K. K., & Munn, A. L. (2012). Potential roles for prions and protein-only inheritance in cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, 31, 1-19. doi: 10.1007/s10555-011-9325-9.
- Benetti, F., & Legname, G. (2015). New insights into structural determinants of prion protein folding and stability. *Prion*, 9(2), 119-124. doi: 10.1080/19336896.2015.1022023.
- Chakraborty, C., Nandi, S., & Jana, S. (2005). Prion disease: a deadly disease for protein misfolding. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 6(2), 167-177. doi: 10.2174/1389201053642321.
- Chaudhuri, T. K., & Paul, S. (2006). Protein-misfolding diseases and chaperone-based therapeutic approaches. *The FEBS journal*, 273(7), 1331-1349. doi: 10.1111/j.1742-4658.2006.05181.x.
- Grassmann, A., Wolf, H., Hofmann, J., Graham, J., & Vorberg, I. (2013). Cellular aspects of prion replication in vitro. *Viruses*, 5(1), 374-405. doi: 10.3390/v5010374.
- Haltia, M. (2000). Human prion diseases. *Annals of medicine*, 32(7), 493-500. doi: 10.3109/07853890009002025.
- Heinemann, V. (2005). Gemcitabine in metastatic breast cancer. *Expert review of anticancer therapy*, 5(3), 429-443. doi: 10.1586/14737140.5.3.429.
- Holman, R. C., Belay, E. D., Christensen, K. Y., Maddox, R. A., Minino, A. M., Folkema, A. M., Haberling, D. L., Hammett, T. A., Kochanek, K. D., Sejvar, J. J., & Schonberger, L. B. (2010). Human prion diseases in the United States. *PloS one*, 5(1), e8521. doi: 10.1371/journal.pone.0008521.
- Hosszu, L. L. P., Trevitt, C. R., Jones, S., Batchelor, M., Scott, D. J., Jackson, G. S., Collinge, J., Waltho, J. P., & Clarke, A. R. (2009). Conformational properties of beta-PrP. *The Journal of biological chemistry*, 284(33), 21981-21990. doi: 10.1074/jbc.M809173200.
- Hüseyinoğlu, N. (2011). Bulaşıcı süngerimsi ensefalopatiler: Halk sağlığı açısından güncel bir bakış. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*, 1(1), 34-40. doi: 10.5505/kjms.2011.98608
- Imran, M., & Mahmood, S. (2011). An overview of human prion diseases. *Virology journal*, 8, 559. doi: 10.1186/1743-422X-8-559

- Jansen, C., Van Swieten, J. C., Capellari, S., Strammiello, R., Parchi, P., & Rozemuller, A. J. M. (2009). Inherited Creutzfeldt–Jakob disease in a Dutch patient with a novel five octapeptide repeat insertion and unusual cerebellar morphology. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(12), 1386-1389. doi: 10.1136/jnnp.2008.169359.
- Ji, H.F., & Zhang, H.Y. (2010).  $\beta$ -sheet constitution of prion proteins. *Trends in biochemical sciences*, 35(3), 129-134. doi: 10.1016/j.tibs.2009.12.002.
- Kocabay, S., ve Geçkil, H., (2013). Ölümcül proteinler: prionlar, *Science in school*, 15
- Ladogana, A., Puopolo, M., Croes, E. A., Budka, H., Jarius, C., Collins, S., Klug, G. M., Sutcliffe, T., Giulivi, A., Alperovitch, A., Delasnerie-Laupretre, N., Brandel, J. P., Poser, S., Kretzschmar, H., Rietveld, I., Mitrova, E., Cuesta, J.deP., Martinez-Martin, P., Glatzel, M., Aguzzi, A., ... Zerr, I. (2005). Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology*, 64(9), 1586–1591. doi: 10.1212/01.WNL.0000160117.56690.B2
- Linden, R. (2017). The Biological Function of the Prion Protein: A Cell Surface Scaffold of Signaling Modules. *Frontiers in molecular neuroscience*, 10, 77. doi: 10.3389/fnmol.2017.00077
- Lupi, O., & Peryassu, M. A. (2007). An emerging concept of prion infections as a form of transmissible cerebral amyloidosis. *Prion*, 1(4), 223–227. doi: 10.4161/pri.1.4.5816
- Lysek, D. A., Schorn, C., Nivon, L. G., Esteve-Moya, V., Christen, B., Calzolari, L., von Schroetter, C., Fiorito, F., Herrmann, T., Güntert, P., & Wüthrich, K. (2005). Prion protein NMR structures of cats, dogs, pigs, and sheep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(3), 640–645. doi: 10.1073/pnas.0408937102
- Marijanovic, Z., Caputo, A., Campana, V., & Zurzolo, C. (2009). Identification of an intracellular site of prion conversion. *PLoS pathogens*, 5(5), e1000426. doi: 10.1371/journal.ppat.1000426
- Mastrianni, J. A., & Roos, R. P. (2000). *The prion diseases. Seminars in neurology*, 20(3), 337–352. doi: 10.1055/s-2000-9396
- Prusiner S. B. (1982). Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science (New York, N.Y.)*, 216(4542), 136–144. doi: 10.1126/science.6801762
- Prusiner, S. B., Hadlow, W. J., Eklund, C. M., Race, R. E., & Cochran, S. P. (1978). Sedimentation characteristics of the scrapie agent from murine spleen and brain. *Biochemistry*, 17(23), 4987–4992. doi: 10.1021/bi00616a020
- Scientific Research An Academic Publisher. (2017). [http://file.scirp.org/Html/6-8201833\\_24987.html](http://file.scirp.org/Html/6-8201833_24987.html) (Erişim Tarihi:15.12.2017)
- Srivastava, A., Sharma, S., Sadanandan, S., Gupta, S., Singh, J., Gupta, S., Haridas, V., & Kundu, B. (2017). Modulation of prion polymerization and toxicity by rationally designed peptidomimetics. *The Biochemical journal*, 474(1), 123–147. doi: 10.1042/BCJ20160737

- Stahl, N., Borchelt, D. R., Hsiao, K., & Prusiner, S. B. (1987). Scrapie prion protein contains a phosphatidylinositol glycolipid. *Cell*, 51(2), 229–240. doi: 10.1016/0092-8674(87)90150-4
- Şevik, M. (2014). Prion Hastalıkları Terapötik Yaklaşımları. *Istanbul Medical Journal*, 15(2)
- Thackray, A. M., & Bujdoso, R. (2002). PrP(c) expression influences the establishment of herpes simplex virus type 1 latency. *Journal of virology*, 76(5), 2498–2509. doi: 10.1128/jvi.76.5.2498-2509.2002
- The New York Times.(2017).<https://www.nytimes.com/2016/11/23/>, (Erişim Tarihi:15.12.2017)
- Van der Kamp, M. W., & Daggett, V. (2010). Influence of pH on the human prion protein: insights into the early steps of misfolding. *Biophysical journal*, 99(7), 2289–2298. doi: 10.1016/j.bpj.2010.07.063
- Velayos, J. L., Irujo, A., Cuadrado-Tejedor, M., Paternain, B., Molerés, F. J., & Ferrer, V. (2010). Cellular prion protein in the central nervous system of mammals. Anatomoclinical associations. *Neurología (English Edition)*, 25(4), 228-233. doi: 0.1016/S2173-5808(10)70046-8
- Watts, J. C., & Westaway, D. (2007). The prion protein family: diversity, rivalry, and dysfunction. *Biochimica et biophysica acta*, 1772(6), 654–672. doi: 10.1016/j.bbadis.2007.05.001
- Westergard, L., Christensen, H. M., & Harris, D. A. (2007). The cellular prion protein (PrP(C)): its physiological function and role in disease. *Biochimica et biophysica acta*, 1772(6), 629–644. doi: 10.1016/j.bbadis.2007.02.011
- Wulf, M. A., Senatore, A., & Aguzzi, A. (2017). The biological function of the cellular prion protein: an update. *BMC biology*, 15(1), 34. doi:10.1186/s12915-017-0375-5
- Yıldön, T. (2017). Prion, <https://yildontanju.tr.gg/Prion.htm> (Erişim Tarihi: 15.12.2017)
- Yılmaz, H., (2002). Prion Hastalıkları-Bulaşabilen Süngerimsi Ensefalopatiler. *Ankem Dergisi*, 16 (3): 161-166
- Young, K., Jones, C. K., Piccardo, P., Lazzarini, A., Golbe, L. I., Zimmerman, T. R., Jr, Dickson, D. W., McLachlan, D. C., St George-Hyslop, P., & Lennox, A. (1995). Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with mutation at codon 102 and methionine at codon 129 of PRNP in previously unreported patients. *Neurology*, 45(6), 1127–1134. doi: 10.1212/wnl.45.6.1127
- Zhou, X., Cai, J. G., Zhu, W. W., Zhao, H. Y., Wang, K., & Zhang, X. F. (2015). Boswellic acid attenuates asthma phenotype by downregulation of GATA3 via inhibition of PSTAT6. *Genetics and molecular research : GMR*, 14(3), 7463–7468. doi:10.4238/2015.July.3.22