維基百科

普里昂

維基百科,自由的百科全書

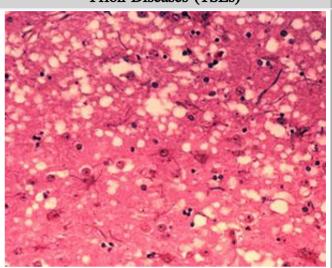
n メヰ v

朊毒體(英語:prion,●1/ prix Oxn/;又譯為**朊毒體、朊粒、毒朊、蛋白質侵染因子、蛋白侵染子、傳染性蛋白顆粒**□、普恩蛋白等)是一種具感染性的致病因子,能引發哺乳動物的傳染性海綿狀腦病。普里昂疾病(傳染性海綿狀腦病)和阿茲海默症、帕金森氏症同屬於神經退化性疾病,擁有類似的致病機制。普里昂在過去有時也被稱為**朊病毒**。但現在已知它不是病毒,而是僅由蛋白質構成的致病因子。它雖然不含核酸,但可自我複製且具有感染性。

普里昂最早發現於哺乳動物的傳染性海綿狀腦病,包括羊搔癢症、狂牛症、慢性消耗病,以及人類的克雅二氏病(包含散發性、家族性、與變異型克-雅二氏病)、致死性家族失眠症,和於食人部落發現的庫魯病。所有傳染性海綿狀腦病目前均無法醫治。變異型克-雅二氏病為由牛傳染人的跨物種疾病,透過食用已感染狂牛症的牛隻的肉或其內臟製品感染。該病原體由飲食攝入後會穿越血腦屏障,緩慢破壞腦組織結構,最終導致患者死亡。

普里昂由錯誤折疊的**普里昂蛋白**(prion protein, PrP)聚集組成。它能夠誘導在<u>神經細胞上原本</u> 是正常結構的普里昂蛋白轉變為錯誤結構並進 行聚集反應,藉由這個機制引入新的普里昂蛋

普里昂疾病 Prion Diseases (TSEs)



微觀的「空洞化」是在受普里昂影響的組織切片的特性,導致組織中發展「海綿狀」的結構。

類型 病原體, 蛋白質, 亞病毒因子, self-propagating protein conformation[*]

分類和外部資源

ICD-11 XN7AM

ICD-10 A81 (http://apps.who.int/classifications/icd10/b

rowse/2015/en#/A81)

ICD-9-CM 046 (http://icd9.chrisendres.com/index.php?acti

on=search&srchtext=046)

白,不斷自我複製並傳遞至鄰近細胞,最終擴散至整個腦部。由組織染色法發現,聚集的普里昂蛋白會於神經細胞外形成類澱粉沉澱,並伴隨神經細胞死亡,造成腦組織空洞化。普里昂雖然是由蛋白質構成,但相較於普通蛋白質更為穩定,無法以一般物理或化學消毒法去除感染性。以120~130℃加熱4小時、紫外線照射、甲醛均不能將這種蛋白質變性。它對蛋白酶有抗性[2],但不能抵抗高濃度的蛋白質強變性劑,如苯酚、尿酸[3]。

目次

名稱

朊毒體蛋白

發現背景

結構

功能

致病機制

朊毒體疾病

歴史 症狀

潛伏期

朊毒體蛋白的其他研究成果

酵母朊毒體 其它類似朊毒體的蛋白質 材料研究

注釋

參考文獻

外部連結

參見

名稱

<u>史坦利·布魯希納</u>於1982年提出了 *prion* 一詞,以代表其自我複製能力,並能夠傳遞本身錯誤結構給其它普里昂蛋白^[4]。英語中的**prion** 是由**pr**otein 和infect**ion** 拼接而成的<u>混成詞</u>,全稱是*proteinaceous infectious particle*^[5],為「蛋白質感染顆粒」之意。

「朊病毒」之譯名由中國蛋白質生化專家<u>曹天欽</u>提出,中文的「朊」(<u>拼音</u>:ruǒn,<u>注音</u>: $\square \times \neg \vee$,虞遠<u>切</u>)為蛋白質的別稱[6]。中國全國科技名詞委2006年出版的《遺傳學名詞》第二版則將**prion**的譯名定為「普里昂」或「朊粒」[6],2009年《生物化學與分子生物學名詞》第二版則又定名為「朊病毒」[7]。因「朊病毒」之名易產生該病原為病毒之誤解,又有學者提出「朊毒」、「普里昂」等譯名[8][9][10]。

普里昂蛋白

發現背景

在發現普里昂蛋白之前,所有已知傳染病的病原體都是微生物,意即有可複製的遺傳物質 (核酸),例如細菌、病毒、真菌、原生動物等。早期針對<u>羊搔癢症</u>的研究顯示它可能是由一種「<u>濾過性病毒</u>」造成^[11]。於1960年和1967年,Tikvah Alper與John S. Griffith分別提出了羊騷癢症的感染因子可能僅僅由蛋白質所組成^{[12][13]},Griffith進一步提出十分重要的假設,認為這種病原體是由蛋白質本身的錯誤折疊所造成,但當時並未受到重視。

於1982年,美國加州大學舊金山分校的史坦利·布魯希納進一步從感染羊搔癢症的羊腦樣品純化感染因子。在將細菌、病毒和核酸等成分去除之後,他發現剩下的蛋白質仍具有感染性。在排除了病毒與類病毒(viroids)的可能後,他證明該病是由蛋白質所造成,並將這種新發現的病原體稱為普里昂(prion),而組成的蛋白稱為普里昂蛋白(prion protein, PrP)^[14]。當時有許多質疑者認為傳染源為於蛋白質中殘留的病毒,但他們重複的實驗證實了布魯希納的結論。布魯希納的後續研究表明,錯誤結構的普里昂蛋白(PrP^{Sc})和正常結構的PrP^C是由相同基因表現而來,有相同的一級結構(胺基酸序列),但三級結構(立體結構)不同^[15]。這項發現打破了之前由克里斯琴·B·安芬森提出的「蛋白質的一級結構決定其立體結構」(一條序列一種結構)的理論^[16]。

目前科學界已經普遍接受普里昂蛋白的結構轉變(由 PrP^C 轉變為 PrP^{Sc})是造成普里昂疾病和其傳染性的原因。在後續的研究中,有非常多的證據支持普里昂僅由蛋白質所構成這一假設(Protein-only hypothesis)[17]。近十年來,通過對其它神經退行性疾病的研究,科學界認為這類疾病(如阿茲海默症與帕金森氏症)的致病機制都擁有類似普里昂的性質,因此普里昂已經成為這個領域中很重要的概念[18][19][20]。

由於發現普里昂以及對於這種新傳染模式的研究,布魯希納獲得了1997年的<u>諾貝爾生理學或</u> 醫學獎[21][22]。

結構

正常結構的普里昂蛋白(PrP^C)是一個有209個胺基酸殘基(以人類序列為例,下同)的<u>醣蛋</u>白,約33-35 <u>kDa</u>,由一個糖磷脂醯肌醇(GPI)固定在神經細胞膜的外表面^[23]。蛋白質的N端(序列23-134)沒有特定構型,在轉譯後修飾後將頭尾兩個信號肽(序列 1-22 及 231-254)切除,擁有八個重複的胺基酸片段(序列: PHGGGWGQ)可結合 $Cu^{2+[24]}$ 。而C端(序列135-230)主要以三個 α 螺旋構成,Cys179和214之間有雙硫鍵連結第二個和第三個 α 螺旋^[24]。在<u>Asn</u>181和197的位置會因為醣化而形成無醣、一個 <u>多醣</u>、兩個 <u>多醣</u>等三種衍生型 [25][26]。最近的研究顯示多醣的種類對普里昂的複製速率和其感染性有重要影響 [27]。

功能

正常的普里昂蛋白由PRNP基因所表現。它在<u>中央神經系統</u>的細胞膜外表面有大量表現,在<u>免疫系統、骨髓、血液和周圍神經系統</u>中也有發現^[28]。然而這個蛋白質的功能尚不清楚。小鼠研究初步顯示缺乏*PRNP*基因對整體表徵沒有影響^[29]。許多研究推測普里昂蛋白在細胞中扮演不同的角色,包括維持<u>神經軸突</u>上的<u>髓磷脂^[30],或是與T細胞、巨噬細胞、樹突細胞分化</u>,或是刺激幹細胞的功能分化^[31]。

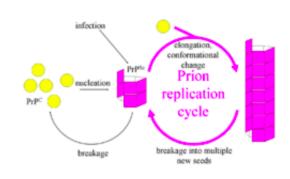
致病機制

對普里昂蛋白如何致病的研究尚有許多未知領域。根據目前被普遍接受的蛋白質唯一假設 (Protein-only hypothesis),身為致病因子的普里昂只由以主要為<u>β摺疊</u>的不正常<u>構型</u>的 PrP^{Sc} 構成,而且這些錯誤結構的 PrP^{Sc} 蛋白質會導致正常以<u>α螺旋</u>為主結構的 PrP^{C} 蛋白質也轉變結構成為 PrP^{Sc} ,如此不斷複製;而錯誤結構的 PrP^{Sc} 不再是一般易溶於水的<u>蛋白質單體</u>,而是由於其疏水的性質而產生蛋白質聚集現象[14][23][32][33]。最終形成可見的類澱粉蛋白斑塊(經常以

纖維的形態出現)堆積在腦部<u>神經細胞</u>外。這種聚集的蛋白質很難被細胞內的清除系統如<u>蛋白酶體或溶體</u>所清除,而且被認為有<u>神經毒性</u>,因此造成腦神經細胞死亡和組織空洞化的現象^[23]。

在其它的神經退化性疾病中,蛋白質不正常摺疊和聚集現象也被普遍發現是致病原因,例如阿茲海默症、帕金森氏症、肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、亨丁頓舞蹈症、家族性澱粉樣物多發性神經病變(FAP);除此之外,在非神經疾病的第第2型糖尿病中也有被發現[34][35]。

蛋白質聚集的過程可以用<u>成核-聚合</u>反應(Nucleation-dependent polymerization)[36]來解釋:



蛋白質聚集現象與類澱粉纖維形成的分子機制

- <u>成核</u> (Nulceation): PrP^{Sc}蛋白質單體因為不穩定會形成許多在熱力學上次穩定的<u>蛋白質寡體</u> (oligomers) 。 [37][38]
- <u>聚合/</u>纖維延長(Polymerization/Elongation):成長到某種大小後的<u>蛋白質寡體</u>可作為模板:藉由將PrP^C轉變為PrP^{Sc}結構並不斷引入至模板中,PrP^{Sc}的結構能夠不斷的複製,模板因此快速生長成巨型的類澱粉纖維。 [35][39]
- 纖維斷裂(Fragmentation):<u>類澱粉纖維</u>會斷裂形成較小的纖維片段,這些片段都能夠做為新的模板並產生新的聚合反應,因此類澱粉纖維的數量不斷增加。[40][41][42][43][44]

普里昂疾病

普里昂蛋白導致的疾病統稱為傳染性海綿狀腦病,且在許多哺乳動物均有發現,目前無法治癒。哺乳動物的普里昂疾病主要有<u>羊搔癢症、牛腦海綿狀病變</u>(或稱狂牛症)、鹿纇的<u>慢性消耗病</u>等。人類的普里昂疾病包括克-雅二氏病(包含散發性、家族性、與<u>變異型克-雅二氏病</u>),致死性家族失眠症,和於食人部落發現的庫魯病。普里昂疾病和其它相關的<u>神經退行性疾病</u>不同處在於具有<u>感染性</u>,且有跨物種感染的現象。

歷史

普里昂疾病在18世紀已經有記述,最早觀察到的<u>羊搔癢症</u>在1759年由一篇德意志地區的文獻記載,"*受感染的動物會跪下*、用牠們的背去摩擦椿木,精神不佳且不進食,最後死亡"。文獻也記錄到牧羊人必須隔離這些受影響的羊隻,否則會造成其它羊群的嚴重傳染[45]。19世紀後,歐洲的獸醫開始研究羊騷癢症,Besnoit在1899年發現它在病理學上的主要病徵是腦神經組織的空洞化(Vacuolation)[45][46]。1936年,Cull è 和Chelle藉由將受感染羊隻的腦及<u>腦幹</u>組織移入健康羊隻並使其感染,證明羊騷癢症具有感染性[45][46]。1961年,在實驗用小鼠上也證明同樣的致病因子會造成感染,這個實驗同時證明了致病因子(隨後由史坦利·布魯希納在1982年發現是普里昂)具有跨物種傳染的能力[47]。在小鼠研究的成功也讓科學家從此可以不用綿羊或山羊,而是使用更容易操作的小鼠進行普里昂的研究。

人類的普里昂疾病最早由一位美國獸醫Hadlow在1959年發現。他在巴布亞紐幾內亞的一個食人部落發現他們參與過食人儀式後的人會產生類似羊騷癢症的不正常抽搐現象,並命名為庫魯病(英語:Kuru disease,源自當地語言的 kuria 或 guria,意即顫抖)。在1968年Klatzo根據

對庫魯病人的腦部研究,認為早在1920年代發現的人類<u>克雅氏病</u>也有類似庫魯病的性質。隨後進一步的研究發現了更多種類的庫賈氏症,如<u>致死性家族失眠症</u>和<u>家族性克-雅二氏病</u>。最終他們都被歸類於傳染性海綿狀腦病之下[45][46]。

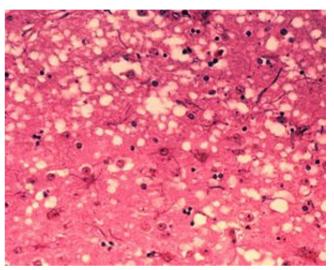
1980年代末期<u>英國</u>爆發了嚴重的<u>狂牛症</u>疫情,當時許多牛隻因為吃入含有受感染的牛骨粉飼料導致大量群聚感染。之後許多人再攝入感染的牛肉類製品也因此染病,這種新型的人類庫賈氏症被稱為<u>變異型克-雅二氏病</u>(vCJD),同時也是第一次發現普里昂疾病能夠跨物種傳染^[46]。至2011年沒有出現新個案為止,全世界有228例變異型克-雅二氏病患者,其中有176例為英國居民^[48]。

症狀

人類克-雅二氏病的症狀包括逐漸喪失腦部功能與行動能力、不正常的抽搐、痴呆、口齒不清、共濟失調(平衡和協調功能障礙)、行為或人格改變[49]。神經病理學上主要的特徵是在發病過程中的腦神經細胞會逐漸死亡,因此在組織中形成微小的「空洞」看起來猶如海綿一般。由免疫組織染色法可以發現由普里昂蛋白聚集而成的類澱粉蛋白堆積在腦部神經細胞外,並形成可觀察到的斑塊[50]。其他改變還包括星形膠質細胞與小神經膠質細胞被激發而造成神經發炎反應[51]。

潛伏期

變異型克-雅二氏病的平均潛伏期在中是16.7年[52],而由食人部落所發現的庫魯病平均潛



感染牛海綿狀腦病(BSE)的牛隻產生腦組織空洞 化現象,或稱神經退化。原因是由錯誤摺疊的普里 昂蛋白聚集,造成神經細胞死亡。

伏期是10.3-13.2年,但有極少數會超過40年^[53]。值得注意的是,由於對於<u>變異型克-雅二氏病</u>的研究較多(源於1990年代英國爆發<u>狂牛症</u>),擁有特別基因突變的人可能會因為有更長的潛伏期而尚未發病。一旦出現不適症狀後,病情會快速進展,導致腦損傷和死亡。人類普里昂疾病的傳染途徑包括:未知的散發型發病(sCJD, 佔80-90%)、攝食受狂牛症感染的牛隻食品(vCJD)、醫源性傳染(iCJD),還有大約有15%的患者為家族遺傳(fCJD);極少數是由於儀式中的食人行為傳染(<u>庫魯病</u>)^{[2][54][55][56]}。多數人在發病後一年內會死亡,但是許多病人的死因是發病導致的其它呼吸道或全身感染^{[57][58]}。

現知的傳染性海綿狀腦病 (TSEs)[31]

物種	疾病	傳染途徑
綿羊、 <u>山羊</u> 、歐洲盤 <u>角羊</u>	<u>羊搔癢症</u> (Scrapie disease) ^[59]	水平感染 (可能垂直感染)。
生	<u>牛海綿狀腦病</u> (BSE,即狂牛 病) [59]	食用感染BSE的牛類食品。
駱駝	駱駝普利昂蛋白疾病(CPD)[60]	未知。
<u>水貂</u>	<u>傳染性貂腦病</u> (TME) [59]	食用感染BSE的牛類食品。
白尾鹿、麋鹿	慢性消耗病 (CWD)	水平感染 (可能垂直感染)。
貓科動物	<u>貓科海綿狀腦病</u> (FSE) [59]	食用感染BSE的牛類食品。
<u> </u>	外來偶蹄類腦病 (EUE)	食用感染BSE的牛類食品。
<u> </u>	未命名(傳染性未被證 實)[61][62]	未知。
人類	散發性克-雅二氏病(sCJD)	佔人類克-雅二氏病的80-90% ^[63] 。傳染途徑未 知。
	醫源性克-雅二氏病(iCJD)	執行醫療行為時意外接觸受感染的組織、 <u>激素</u> 或 血液
	家族性克-雅二氏病(fCJD)	遺傳性的PRNP基因突變。
	變異型克-雅二氏病(vCJD)	食用感染BSE的牛類食品,可能經由血液傳遞至 腦部。
	格斯特曼症候群 (GSS) [59]	遺傳性的PRNP基因突變。
	傳播性致死失眠症 (sFI)	未知。
	致死性家族失眠症(FFI)	遺傳性的PRNP基因突變。
	庫魯病 (Kuru disease)	原始部落儀式的食人行為。

普里昂蛋白的其他研究成果

酵母普里昂

1965年,布萊恩·科克斯(英語:Brian Cox)在酵母菌發現了一種奇怪的<u>遺傳</u>,並稱為[PSI[†]] 因子([PSI[†]] element)。1994年,里德·維克納(英語:Reed Wickner)經由研究<u>釀酒酵母</u> (Saccharomyces cerevisiae) 提出假説,認為[PSI[†]]和另一個遺傳因子[URE3]是分別由Sup35p和 Ure2p蛋白引起,並具有類似普里昂能夠自我複製的特性,因此稱為酵母普里昂(yeast prions)^[64]。很快地,Susan Lindquist注意到一種<u>熱休克蛋白</u>(heat shock protein,可以幫助其它蛋白質正確摺疊的蛋白質),Hsp 104可以減少[PSI[†]]的影響^[65]。她隨後的研究顯示[PSI[†]]在酵母菌中不具有毒性,而且藉由改變特定的胺基酸序列能夠幫助Sup35p蛋白在正常的[PSI[†]]結構,和有類似普里昂性質(意指可自我複製)的[PSI[†]] 結構之間轉變^[66]。她進一步認為某些具有類似普里昂性質的蛋白質可能在某些情況下是有利的,因而使得這種性質在演化中得以保留[67]。

其它類似普里昂的蛋白質

除了普里昂疾病以外,其它的神經退化性疾病的致病因子: 阿茲海默症的A β 胜肽、帕金森氏症的 α -synuclein、肌萎縮性脊髓側索硬化症 (ALS)的superoxide dismutase 1、亨丁頓舞蹈症的 huntingtin蛋白片段、家族性澱粉樣物多發性神經病變 (FAP) 的transthyretin ,和非神經疾病的 第第2型糖尿病的胰島素,都有類似普里昂的自我複製機制,由蛋白質錯誤折疊和聚集反應造成組織細胞死亡[34][35]。

但不是所有類似普里昂性質的蛋白質都是危險的。事實上,它們存在於很多植物和動物中。 正因為如此,科學家認為這些變形的蛋白質一定為它們的宿主帶來了一些好處。這個假設在 對一種特定的<u>蘚類植物</u>進行研究的時候被證實。正常情況下,當一個地方的蘚與另一個地方 的蘚長得足夠它們的外層細胞相接觸時,病毒會從一個受感染的蘚的部分傳播到另一個沒有 受感染的蘚的部分。但是,普利昂蛋白似乎會繞到被感染的蘚的邊緣部分。這可以引起蘚邊 緣部分的細胞死亡,從而形成一個屏障,阻止病毒穿過,從而避免受到感染。

此外,蛋白質聚集反應也存在於一些正常折疊的蛋白質中,而且是它們正常功能的一部份。常見的例子包括細胞骨架和絲蛋白。

材料研究

通過對普里昂蛋白的研究,科學家發現了一些具有 β 摺疊結構的 β 肽具有自聚集的性質,可以自聚集形成纖維,為<u>奈米材料</u>提供了新的研究思路。多肽的 β 片層之間可以形成氫鍵,將一個一個多肽單體按照特定的結構連接在一起,形成纖維。世界上許多實驗室正在人工合成一些可以自聚集形成纖維的多肽,希望能夠控制纖維的生長,找到新的功能材料。

注釋

參考文獻

- 1. http://terms.naer.edu.tw/search/? q=prion&field=ti&op=AND&q=noun:%22%E7%94%9F%E5%91%BD%E7%A7%91%E5%AD%B8%E5%E5%85%A9%E5%B2%B8%E4%B8%AD%E5%B0%8F%E5%AD%B8%E6%95%99%E7%A7%91%E
- 2. 李夢東. 朊毒体及海**绵状脑**病的研究**进**展. 中華醫學會感染病學會分會. 2009-06-22. (原始 內容存檔於2013-12-12) (中文(中國大陸)).
- 3. 存档副本. [2010-02-08]. (原始內容存檔於2013-12-13). 普里朊感染
- 4. Stanley B. Prusiner Biographical. nobelprize.org. [2018-06-01]. (原始內容存檔於2013-06-14).
- 5. Prusiner, Stanley B.; Woerman, Amanda L.; Mordes, Daniel A.; Watts, Joel C.; Rampersaud, Ryan; Berry, David B.; Patel, Smita; Oehler, Abby; Lowe, Jennifer K. Evidence for α-synuclein prions causing multiple system atrophy in humans with parkinsonism. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2015-09-22, 112 (38): E5308 E5317 [2018-06-01]. ISSN 0027-8424. PMC 4586853. PMID 26324905. doi:10.1073/pnas.1514475112. (原始內容存檔於2021-02-07) 英語).
- 6. 周德慶. <u>"朊病毒"这一译名已成大势</u>. 中國科技術語. 2007, **9** (4): 25-26 [2019-05-22]. doi:10.3969/j.issn.1673-8578.2007.04.006. (原始內容存檔於2020-04-09).
- 7. 全國科學技術名詞審定委員會. <u>生物化学与分子生物学名词</u>. 北京: 科學出版社. 2009. ISBN 9787030243225. OCLC 489322589.
- 8. 徐亦力. <u>阮病毒,应改名</u>. 生命的化學. 2005, **25** (5): 429-431 [2019-05-22]. (原始內容<u>存檔</u>於 2020-04-09).
- 9. 祁國榮. <u>建议prion定名为"朊病毒",又称"朊毒体"</u>. 中國科技術語. 2008, **10** (5): 27 [2019-05-22]. doi:10.3969/j.issn.1673-8578.2008.05.008. (原始內容存檔於2020-04-09).
- 10. 照日格圖; 羅愛倫; 斯崇文. "朊病毒"这个译名易引起误导. 中國科技術語. 2008, **10** (1): 39-40 [2019-05-22]. doi:10.3969/j.issn.1673-8578.2008.01.011. (原始內容存檔於2020-04-09).

- 11. <u>Studies in scrapie</u>. Journal of Comparative Pathology and Therapeutics. 1950-01-01, **60**: 267 IN12. ISSN 0368-1742. doi:10.1016/S0368-1742(50)80025-5 (英語).
- 12. Alper T, Cramp W, Haig D, Clarke M. Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid?. Nature. 1967, **214** (5090): 764 6. PMID 4963878. doi:10.1038/214764a0.
- 13. Griffith J. Self-replication and scrapie. Nature. 1967, **215** (5105): 1043 4. PMID 4964084. doi:10.1038/2151043a0.
- 14. Prusiner, S. B. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science. 1982-04-09, **216** (4542): 136 144 [2018-08-27]. ISSN 0036-8075. PMID 6801762. doi:10.1126/science.6801762. (原始內容存檔於2021-02-07) (英語).
- 15. Basler, K.; Oesch, B.; Scott, M.; Westaway, D.; WÖlchli, 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. 1986-08-01, **46** (3): 417 428 [2018-08-27]. ISSN 0092-8674. PMID 2873895. (原始內容存檔於2020-04-09).
- 16. Anfinsen, Christian B. Principles that Govern the Folding of Protein Chains. Science. 1973-07-20, **181** (4096): 223 230 [2018-08-27]. ISSN 0036-8075. PMID 4124164. doi:10.1126/science.181.4096.223. (原始內容存檔於2021-03-08) (英語).
- 17. Ma, Jiyan; Wang, Fei. <u>Prion disease and the 'protein-only hypothesis'</u>. Essays In Biochemistry. 2014-08-18, **56**: 181 191 [2018-08-27]. ISSN 0071-1365. <u>PMID 25131595</u>. doi:10.1042/bse0560181. (原始內容存檔於2019-09-19) (英語).
- 18. Prusiner, Stanley B. A Unifying Role for Prions in Neurodegenerative Diseases. Science. 2012-06-22, **336** (6088): 1511 1513 [2018-08-27]. ISSN 0036-8075. PMID 22723400. doi:10.1126/science.1222951. (原始內容存檔於2021-02-07) (英語).
- 19. Prusiner, Stanley B. <u>Biology</u> and Genetics of Prions Causing Neurodegeneration. Annual Review of Genetics. 2013-11-23, **47** (1): 601 623 [2018-08-27]. <u>ISSN 0066-4197</u>. <u>PMC 4010318</u>3. <u>PMID 24274755</u>. <u>doi:10.1146/annurev-genet-110711-155524</u>. (原始內容<u>存檔</u>於2021-02-07) (英語).
- 20. Walker, Lary C.; Jucker, Mathias. Neurodegenerative Diseases: Expanding the Prion Concept. Annual Review of Neuroscience. 2015-07-08, **38** (1): 87 103. ISSN 0147-006X. PMC 48030403. PMID 25840008. doi:10.1146/annurev-neuro-071714-033828 (英語).
- 21. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1997. NobelPrize.org. [2018-08-26]. (原始內容<u>存檔</u>於2020-05-23) (美國英語).
- 22. L.G.Wade Jr. Organic Chemistry, 8th Edition. PEARSON. 2013: 第1194 1195頁.
- 23. Aguzzi, Adriano; Calella, Anna Maria. Prions: protein aggregation and infectious diseases. Physiological Reviews. 2009-10, **89** (4): 1105 1152 [2018-08-27]. ISSN 0031-9333. PMID 19789378. doi:10.1152/physrev.00006.2009. (原始內容存檔於2020-04-09).
- 24. Riek, R.; Hornemann, S.; Wider, G.; Billeter, M.; Glockshuber, R.; Wüthrich, K. NMR structure of the mouse prion protein domain PrP(121-231). Nature. 1996-07-11, **382** (6587): 180 182 [2018-08-27]. ISSN 0028-0836. PMID 8700211. doi:10.1038/382180a0. (原始內容存檔於2020-04-09).
- 25. Rudd, P. M.; Endo, T.; Colominas, C.; Groth, D.; Wheeler, S. F.; Harvey, D. J.; Wormald, M. R.; Serban, H.; Prusiner, S. B. Glycosylation differences between the normal and pathogenic prion protein isoforms. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1999-11-09, **96** (23): 13044 13049 [2018-08-27]. ISSN 0027-8424. PMC 238973. PMID 10557270. (原始內容存檔於2020-04-09).
- 26. Pan, Tao; Li, Ruliang; Wong, Boon-Seng; Liu, Tong; Gambetti, Pierluigi; Sy, Man-Sun.

 Heterogeneity of normal prion protein in two- dimensional immunoblot: presence of various glycosylated and truncated forms. Journal of Neurochemistry. 2002-6, **81** (5): 1092 1101 [2018-08-27]. ISSN 0022-3042. PMID 12065622. (原始內容存檔於2020-04-09).
- 27. Katorcha, Elizaveta; Makarava, Natallia; Savtchenko, Regina; D'Azzo, Alessandra; Baskakov, Ilia V. Sialylation of prion protein controls the rate of prion amplification, the cross-species barrier, the ratio of PrPSc glycoform and prion infectivity. PLoS pathogens. 2014-9, **10** (9): e1004366 [2018-08-27]. ISSN 1553-7374. PMC 4161476]. PMID 25211026. doi:10.1371/journal.ppat.1004366. (原始內容存檔於2020-04-09).

- 28. Linden, Rafael; Martins, Vilma R.; Prado, Marco A. M.; Cammarota, Martín; Izquierdo, Ivón; Brentani, Ricardo R. Physiology of the prion protein. Physiological Reviews. 2008-4, **88** (2): 673 728 [2018-08-27]. ISSN 0031-9333. PMID 18391177. doi:10.1152/physrev.00007.2007. (原始內容存檔於2019-06-12).
- 29. Büeler, H.; Fischer, M.; Lang, Y.; Bluethmann, H.; Lipp, H. P.; DeArmond, S. J.; Prusiner, S. B.; Aguet, M.; Weissmann, C. Normal development and behaviour of mice lacking the neuronal cell-surface PrP protein. Nature. 1992-04-16, **356** (6370): 577 582 [2018-08-27]. ISSN 0028-0836. PMID 1373228. doi:10.1038/356577a0. (原始內容存檔於2019-06-08).
- 30. Bremer, Juliane; Baumann, Frank; Tiberi, Cinzia; Wessig, Carsten; Fischer, Heike; Schwarz, Petra; Steele, Andrew D.; Toyka, Klaus V.; Nave, Klaus-Armin. Axonal prion protein is required for peripheral myelin maintenance. Nature Neuroscience. 2010-3, **13** (3): 310 318 [2018-08-27]. ISSN 1546-1726. PMID 20098419. doi:10.1038/nn.2483. (原始內容存檔於2019-06-05).
- 31. Aguzzi, Adriano; Nuvolone, Mario; Zhu, Caihong. <u>The immunobiology of prion diseases</u>. Nature Reviews Immunology. 2013-11-05, **13** (12): 888 902 [2018-08-27]. <u>ISSN 1474-1733</u>. doi:10.1038/nri3553. (原始內容存檔於2021-02-07) (英語).
- 32. Prusiner, S. B. <u>Prions</u>. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1998-11-10, **95** (23): 13363 13383 [2018-08-27]. <u>ISSN 0027-8424</u>. <u>PMC 33918</u>3. PMID 9811807. (原始內容存檔於2020-05-11).
- 33. Collinge, J. Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. Annual Review of Neuroscience. 2001, **24**: 519 550 [2018-08-27]. ISSN 0147-006X. PMID 11283320. doi:10.1146/annurev.neuro.24.1.519. (原始內容存檔於2020-04-09).
- 34. Chiti, Fabrizio; Dobson, Christopher M. Protein misfolding, functional amyloid, and human disease. Annual Review of Biochemistry. 2006, **75**: 333 366 [2018-08-27]. ISSN 0066-4154. PMID 16756495. doi:10.1146/annurev.biochem.75.101304.123901. 原始內容存檔於2020-04-09).
- 35. Knowles, Tuomas P. J.; Vendruscolo, Michele; Dobson, Christopher M. The amyloid state and its association with protein misfolding diseases. Nature Reviews. Molecular Cell Biology. 2014-6, **15** (6): 384 396 [2018-08-27]. ISSN 1471-0080. PMID 24854788. doi:10.1038/nrm3810. (原始內容存檔於2020-04-21).
- 36. Serio, T. R.; Cashikar, A. G.; Kowal, A. S.; Sawicki, G. J.; Moslehi, J. J.; Serpell, L.; Arnsdorf, M. F.; Lindquist, S. L. Nucleated conformational conversion and the replication of conformational information by a prion determinant. Science (New York, N.Y.). 2000-08-25, **289** (5483): 1317 1321 [2018-08-27]. ISSN 0036-8075. PMID 10958771. (原始內容存檔於2020-04-09).
- 37. Jarrett, J. T.; Lansbury, P. T. Seeding "one-dimensional crystallization" of amyloid: a pathogenic mechanism in Alzheimer's disease and scrapie?. Cell. 1993-06-18, **73** (6): 1055 1058 [2018-08-27]. ISSN 0092-8674. PMID 8513491. (原始內容存檔於2020-04-09).
- 38. Lee, Jiyong; Culyba, Elizabeth K.; Powers, Evan T.; Kelly, Jeffery W. Amyloid-β forms fibrils by nucleated conformational conversion of oligomers. Nature Chemical Biology. 2011-07-31, **7** (9): 602 609 [2018-08-27]. ISSN 1552-4469. PMC 31582983. PMID 21804535. doi:10.1038/nchembio.624. (原始內容存檔於2020-04-09).
- 39. Serio, T. R.; Cashikar, A. G.; Kowal, A. S.; Sawicki, G. J.; Moslehi, J. J.; Serpell, L.; Arnsdorf, M. F.; Lindquist, S. L. Nucleated conformational conversion and the replication of conformational information by a prion determinant. Science (New York, N.Y.). 2000-08-25, **289** (5483): 1317 1321 [2018-08-27]. ISSN 0036-8075. PMID 10958771. (原始內容存檔於2020-04-09).
- 40. Tanaka, Motomasa; Collins, Sean R.; Toyama, Brandon H.; Weissman, Jonathan S. The physical basis of how prion conformations determine strain phenotypes. Nature. 2006-08-03, 442 (7102): 585 589 [2018-08-27]. ISSN 1476-4687. PMID 16810177. doi:10.1038/nature04922. (原始內容存檔於2019-06-10).
- 41. Knowles, Tuomas P. J.; Waudby, Christopher A.; Devlin, Glyn L.; Cohen, Samuel I. A.; Aguzzi, Adriano; Vendruscolo, Michele; Terentjev, Eugene M.; Welland, Mark E.; Dobson, Christopher M. An analytical solution to the kinetics of breakable filament assembly. Science (New York, N.Y.). 2009-12-11, **326** (5959): 1533 1537 [2018-08-27]. ISSN 1095-9203. PMID 20007899. doi:10.1126/science.1178250. (原始內容存檔於2019-06-06).

- 42. Collins, Sean R.; Douglass, Adam; Vale, Ronald D.; Weissman, Jonathan S. Mechanism of prion propagation: amyloid growth occurs by monomer addition. PLoS biology. 2004-10, **2** (10): e321 [2018-08-27]. ISSN 1545-7885. PMC 5178243. PMID 15383837. doi:10.1371/journal.pbio.0020321. (原始內容存檔於2020-04-09).
- 43. Aguzzi, Adriano. <u>Understanding the diversity of prions</u>. Nature Cell Biology. 2004-4, **6** (4): 290 292 [2018-08-27]. <u>ISSN 1465-7392</u>. <u>PMID 15057242</u>. <u>doi:10.1038/ncb0404-290</u>. (原始內容<u>存檔</u>於2020-04-09).
- 44. Toyama, Brandon H.; Kelly, Mark J. S.; Gross, John D.; Weissman, Jonathan S. <u>The structural basis of yeast prion strain variants</u>. Nature. 2007-09-13, **449** (7159): 233 237 [2018-08-27]. <u>ISSN 1476-4687</u>. PMID 17767153. doi:10.1038/nature06108. (原始內容存檔於2020-04-09).
- 45. Brown, Paul; Bradley, Ymond. 1755 and all that: a historical primer of transmissible spongiform encephalopathy. BMJ. 1998-12-19, **317** (7174): 1688 1692 [2018-08-27]. ISSN 0959-8138. PMID 9857129. doi:10.1136/bmj.317.7174.1688. (原始內容存檔於2021-02-07) (英語).
- 46. Chesebro, Bruce. Introduction to the transmissible spongiform encephalopathies or prion diseases. British Medical Bulletin. 2003-06-01, **66** (1): 1 20 [2018-08-27]. ISSN 1471-8391. doi:10.1093/bmb/66.1.1. (原始內容存檔於2021-02-07) (英語).
- 47. Chandler, R.L. <u>ENCEPHALOPATHY IN MICE PRODUCED BY INOCULATION WITH SCRAPIE BRAIN MATERIAL</u>. The Lancet. 1961-06, **277** (7191): 1378 1379. <u>ISSN 0140-6736</u>. doi:10.1016/S0140-6736(61)92008-6 (英語).
- 48. CJD. www.cjd.ed.ac.uk. [2018-08-26]. (原始內容存檔於2021-02-07) (英語).
- 49. Creutzfeldt-Jakob disease. nhs.uk. [2018-08-26]. (原始內容存檔於2021-02-07) (英國英語).
- 50. Prusiner, Stanley B. <u>Prions</u>. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1998-11-10, **95** (23): 13363 13383 [2018-08-27]. <u>ISSN 0027-8424</u>. <u>PMID 9811807</u>. <u>doi:10.1073/pnas.95.23.13363</u>. (原始內容存檔於2021-02-24)
- 51. Aguzzi, Adriano; Barres, Ben A.; Bennett, Mariko L. <u>Microglia: Scapegoat, Saboteur, or Something Else?</u>. Science. 2013-01-11, **339** (6116): 156 161 [2018-08-27]. <u>ISSN 0036-8075</u>. <u>PMID 23307732</u>. doi:10.1126/science.1227901. (原始內容存檔於2021-02-11) (英語).
- 52. Valleron, Alain-Jacques; Boelle, Pierre-Yves; Will, Robert; Cesbron, Jean-Yves. <u>Estimation of Epidemic Size and Incubation Time Based on Age Characteristics of vCJD in the United Kingdom. Science.</u> 2001-11-23, **294** (5547): 1726 1728 [2018-08-27]. <u>ISSN 0036-8075</u>. <u>PMID 11721058</u>. doi:10.1126/science.1066838. (原始內容存檔於2021-02-07) (英語).
- 53. Boelle, Pierre-Yves; Valleron, Alain-Jacques. <u>Incubation period of human prion disease</u>. The Lancet. 2006-09, **368** (9539): 914 [2018-08-27]. <u>ISSN 0140-6736</u>. <u>doi:10.1016/S0140-6736(06)69362-8</u>. (原始內容存檔於2021-02-07) (英語).
- 54. <u>90. Prions</u>. ICTVdB Index of Viruses. U.S. National Institutes of Health website. 2002-02-14 [2010-02-28]. (原始內容存檔於2009-08-27).
- 55. Hussein MF, Al-Mufarrej SI. Prion Diseases: A Review; II. Prion Diseases in Man and Animals (PDF). Scientific Journal of King Faisal University (Basic and Applied Sciences). 2004, **5** (2): 139 [2010-02-28]. (原始內容 (PDF)存檔於2011-05-10).
- 56. <u>BSE proteins may cause fatal insomnia.</u>. BBC News. 1999-05-28 [2010-02-28]. (原始內容<u>存檔</u>於 2021-02-07).
- 57. Creutzfeldt-Jakob disease. nhs.uk. [2018-08-26]. (原始內容存檔於2021-02-07) (英國英語)
- 58. 張愛玫. 認識狂牛症. 332810000P. 2011-09-22 [2018-08-26]. (原始內容存檔於2018-08-27).
- 59. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). [2018-06-01]. (原始內容存檔於2009-08-27) (英語).
- 60. Babelhadj, Baaissa; Di Bari, Michele Angelo; Pirisinu, Laura; Chiappini, Barbara; Gaouar, Semir Bechir Suheil; Riccardi, Geraldina; Marcon, Stefano; Agrimi, Umberto; Nonno, Romolo. <u>Prion Disease in Dromedary Camels, Algeria</u>. Emerging Infectious Diseases. 2018-6, **24** (6): 1029 1036 [2018-06-01]. <u>ISSN 1080-6059</u>. <u>PMID 29652245</u>. <u>doi:10.3201/eid2406.172007</u>. (原始內容<u>存檔</u>於 2020-04-09)
- 61. <u>STRUTHIO CAMELUS</u>). Journal of Zoo and Wildlife Medicine. 2001-03, **32** (1): 96 100. <u>ISSN 1042-7260</u>. doi:10.1638/1042-7260(2001)032[0096:maiiao]2.0.co;2 (美國英語).

- 62. Bello, Aimara; Frei, Samuel; Peters, Martin; Balkema-Buschmann, Anne; BaumgÖrtner, Wolfgang; Wohlsein, Peter. Spontaneous diseases in captive ratites (Struthioniformes) in northwestern Germany: A retrospective study. PLOS ONE. 2017-04-12, **12** (4): e0173873 [2021-12-26]. ISSN 1932-6203. PMC 53896393. PMID 28403205. doi:10.1371/journal.pone.0173873. (原始內容存檔於2021-02-07) (英語).
- 63. Tang, Chunhua; Gao, Changyue. Report and literature review on two cases with different kinds of Creutzfeldt-Jakob disease. Experimental and Therapeutic Medicine. 2017-11-10, **15** (1) [2018-08-27]. ISSN 1792-0981. PMC 57727323. PMID 29399090. doi:10.3892/etm.2017.5481. (原始內容存檔 於2021-02-07).
- 64. Wickner, R. B. [URE3] as an altered URE2 protein: evidence for a prion analog in Saccharomyces cerevisiae. Science. 1994-04-22, **264** (5158): 566 569 [2018-08-27]. ISSN 0036-8075. PMID 7909170. doi:10.1126/science.7909170. (原始內容存檔於2021-02-07) (英語).
- 65. Shorter, James; Lindquist, Susan. <u>Hsp104 Catalyzes Formation and Elimination of Self-Replicating Sup35 Prion Conformers</u>. Science. 2004-06-18, **304** (5678): 1793 1797 [2018-08-27]. <u>ISSN 0036-8075</u>. PMID 15155912. doi:10.1126/science.1098007. (原始內容存檔於2021-02-07) (英語).
- 66. Dong, Jijun; Bloom, Jesse D.; Goncharov, Vladimir; Chattopadhyay, Madhuri; Millhauser, Glenn L.; Lynn, David G.; Scheibel, Thomas; Lindquist, Susan. Probing the Role of PrP Repeats in Conformational Conversion and Amyloid Assembly of Chimeric Yeast Prions. Journal of Biological Chemistry. 2007-11-23, **282** (47): 34204 34212 [2018-08-27]. ISSN 0021-9258. PMID 17893150. doi:10.1074/jbc.M704952200. (原始內容存檔於2020-04-09) (英語).
- 67. Redirecting. linkinghub.elsevier.com. [2018-08-26]. (原始內容存檔於2021-02-07).

外部連結

■ 微生物免疫學-subvirus(亞病毒) (http://smallcollation.blogspot.com/2013/02/subvirus.html) (頁面存檔備份 (https://web.archive.org/web/20200724163049/http://smallcollation.blogspot.com/2013/02/subvirus.html),存於網際網路檔案館)

參見

- 亞病毒因子
- 狂牛症

取自「https://zh.wikipedia.org/w/index.php?title=朊毒體&oldid=70401825」

本頁面最後修訂於2022年3月1日 (星期二) 11:43。

本站的全部文字在創用CC 姓名標示-相同方式分享 3.0協議之條款下提供,附加條款亦可能應用。(請參閱使用條款)

Wikipedia®和維基百科標誌是維基媒體基金會的註冊商標;維基™是維基媒體基金會的商標。 維基媒體基金會是按美國國內税收法501(c)(3)登記的非營利慈善機構。