

朊病毒蛋白 prion 与二价铜离子相互作用的研究进展

练富林¹ 文 祎² 黄 培¹ 林东海^{1,2*}

(1. 中国药科大学 生命科学与技术学院, 江苏 南京 210009; 2. 厦门大学 化学化工学院, 福建 厦门 361005)

摘 要 传染性海绵状脑病是一类致死性的中枢神经系统退行性疾病,其发病机制与 prion 蛋白构象的错误折叠相关。Prion 蛋白对二价铜离子具有极强的选择性。文章综述了二价铜离子与 PrP^C 的结合模式、结合力以及铜离子在 prion 蛋白错误折叠过程中可能发挥的作用。

关键词 传染性海绵状脑病; 朊病毒蛋白; 二价铜离子; 相互作用; 结合位点; 亲和力

中图分类号 Q51 文献标志码 A 文章编号 1005-8915(2012)05-0448-05

传染性海绵状脑病(Transmissible spongiform encephalopathy, TSE)是一类致死性的中枢神经系统退行性疾病。哺乳动物中常见有疯牛病、羊瘙痒症、鹿慢性消耗病、猫海绵状脑病以及传染性水貂脑软化病等;人身上则发现了库鲁病、致死性家族失眠症、克-雅氏病以及格斯特曼综合征等。神经生物学家 Prusiner 经过多年的研究,找到了 TSE 致病因子并将其命名为 prion^[1]。与细菌、真菌及病毒等病原体不同,prion 是一种不含核酸的蛋白质,由宿主自身基因编码。正常的细胞型构象 PrP^C 没有致病性,但在一定条件下可以转化成瘙痒型异常构象 PrP^{Sc},从而引发 TSE。Prion 构象转变过程及其致病分子机制一直是国际上研究的重点。

另一方面,铜是体内各组织中普遍存在的一种微量元素,对细胞呼吸、肽段酰胺化、神经递质合成、色素形成和组织连接等生化过程的发生不可或缺。铜离子在脑组织中主要分布于基底神经节、海马、小脑、突触膜以及皮层锥体神经元和小脑颗粒神经元的细胞体等区域。中枢神经系统中大量的酶发挥正常生理功能必须依靠铜离子作为辅因子。铜的代谢平衡对中枢神经系统的功能维持至关重要:铜浓度过低可引起神经系统发育不完整,过量则会产生细胞毒性和神经损伤。目前,人们认为阿尔茨海默病、亨廷顿舞蹈病、帕金森病、TSE 和 Wilson 病等许多神经疾病与铜代谢密切相关^[2]。铜-蛋白相互作用以及铜转运异常,都可能直接或间接地引发神经疾病。

迄今为止,PrP^C 蛋白的生理功能还不清楚。研究发现,PrP^C 对二价铜离子的结合表现出极强的选择性。这提示 PrP^C 可能具有铜离子转运和平衡调控的功能。铜离子在体内存在不同价态间的氧化-还原循环,暗示 PrP^C 或许在氧

化压力保护方面扮演了重要角色。此外,PrP^C 的错误折叠需要某种未知的特定条件,而体内局部高铜离子浓度极可能提供了这样一种环境。因此,系统地研究 PrP^C 与铜离子的相互作用特性以及由此引发的构象变化过程,将有助于人们深入地理解 PrP^C 的生理功能,并在分子水平上获得 TSE 感染和发病机制的重要线索。本文综述了二价铜离子与 PrP^C 在结合模式、结合力以及生理功能方面的研究进展。

1 Prion 蛋白与二价铜离子结合位点

1.1 八肽重复区

成熟的 PrP^C 蛋白全长约 210 个氨基酸残基,含有一对分子内二硫键和两个糖基化位点,并通过 C 端的糖基化磷脂酰肌醇(GPI)锚定在细胞膜表面。不同哺乳动物中 PrP^C 序列同源性达到 70% 以上,其中形成二硫键的 Cys 位点、糖基化位点以及由 108-126 位残基构成的跨膜疏水区序列最保守;八肽重复区序列也高度保守,不过重复拷贝数在不同种属之间稍有差异。人们相继解析了小鼠、人、牛、猪、狗、猫、马、鹿、绵羊、田鼠、袋鼠、叙利亚大颅鼠、兔等许多种属 PrP^C 的三维空间结构,表明 PrP^C 在溶液中以单体形式存在,N 端残基 23-420 呈不规则卷曲状态,而 C 端残基 121-230 形成了一个折叠完好的球状结构域,主要包含 3 个特征性的 α 螺旋和一对反平行的 β 折叠片。

目前,研究人员普遍认为 PrP^C 的 N 端八肽重复区是 Cu²⁺ 的结合位点。以人 hPrP^C 为例,位于 60-91 位的八肽重复区含有四个重复出现的 PHGGGWGQ 序列,其中的 His 被认为是与 Cu²⁺ 形成配位的主要氨基酸残基。当 Cu²⁺ 足量时,每一个 HGGGW 单元结合一个 Cu²⁺,采用“3N1O”结合

* 收稿日期: 2012-03-08 修回日期: 2012-05-07

基金项目: 国家自然科学基金项目(No. 31170717, 91129713)。

作者简介: 练富林,男,1986 生,在读硕士研究生,研究方向: 结构生物学。Email: lianfulin@126.com

* 通讯作者: 林东海,男,1964 年生,教授,博士生导师,从事结构生物学及代谢组学研究。Email: dhlin@xmu.edu.cn。

模式,即第一位 His 咪唑环上的一个 N 原子、随后两个 Gly 上的主链酰胺 N 原子以及第三位 Gly 的羰基 O 原子与 Cu^{2+} 构成四配位(图 1A)。如果 Cu^{2+} 浓度很低,则可以形成由 4 个亲和能力最强的 His 提供 N 原子螯合一个 Cu^{2+} 的形式,即“4N”模式;有时其中一个 N 原子可能被 H_2O 中 O

原子代替(图 1B)。这种由多个 His 共同配位一个 Cu^{2+} 的情况只能发生在 pH 值大于 6.5 的条件下。还有一种极其罕见的“2N2O”结合模式,即一个 His 提供两个 N 原子, Cu^{2+} 的另外两个配位键则由 H_2O 分子提供(图 1C),这种处于某种过渡过程的中间态目前还难以准确捕捉^[3]。

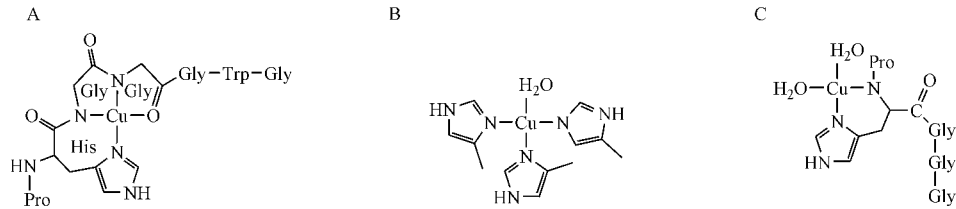


图 1 PrP^C 八肽重复区与 Cu^{2+} 的结合模式

1.2 第 5 位点

进一步的实验数据表明,PrP^C 的八肽重复区与 C 端球状结构域之间还存在其它的 Cu^{2+} 结合位点^[4]。PrP^C 的氨基酸残基 His96 位于八肽重复区以外,其邻近序列为 GGGTH,可以结合一个 Cu^{2+} 。第 111 位的 His 也被证明是一个重要的 Cu^{2+} 结合中心,它与周围几个氨基酸残基螯合 Cu^{2+} 的几何学特征与 His96 非常相似。His96 和 His111 也

被称为 Cu^{2+} 结合的第 5 位点^[5]。当 pH 7.5 或更高时, His96/111 结合中心采用“4N”结合模式与两个 Cu^{2+} 形成配位(图 2A);在 pH 6 条件下则变成了“3N1O”结合模式,此时 His96 和 His111 中心仍然分别结合一个 Cu^{2+} (图 2B);当 pH 值更低时,原本相互独立的第 96 位和第 111 位的 His 协同螯合一个 Cu^{2+} ,即形成两个 His 参与的“2N2O”结合模式(图 2C)^[3]。

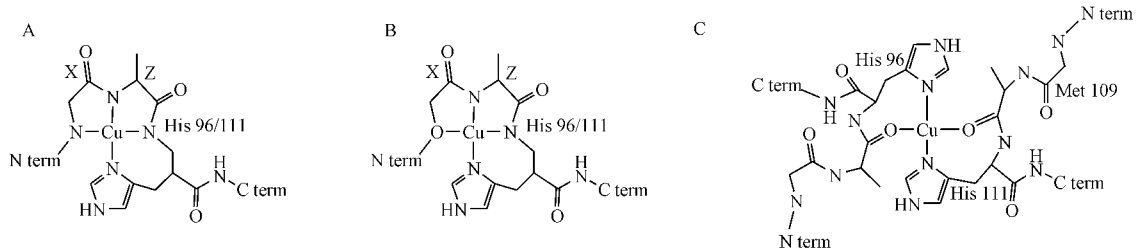


图 2 PrP^C 的 His96/111 位点与 Cu^{2+} 的结合模式

1.3 C 端球状结构区

相对于 N 端无规卷曲片段的 Cu^{2+} 结合位点而言,PrP^C 的 C 端球状结构区(121-230)与 Cu^{2+} 的相互作用研究结果目前尚存在着较大的争议。电子顺磁共振实验表明 Cu^{2+} 可以结合到小鼠 mPrP^C 的 C 端,并且存在多种结合方式^[6];不过,其它一些对全长或 C 端 PrP^C 开展的研究工作并没有在无规卷曲片段 91-120 之后发现额外的 Cu^{2+} 结合位点^[7]。核磁共振滴定实验显示,人 hPrP^C 的 $2\text{D}^1\text{H}-^{15}\text{NHSQC}$ 谱中 135 和 155 位点及其附近残基共振信号的强度变化相对明显,暗示有 Cu^{2+} 结合^[8];然而,也有研究者认为这种共振强度减弱缘于 135 和 155 等位点在空间上靠近 N 端的 Cu^{2+} 结合位点^[9]。最近有一些证据指出 His187 是一个潜在的 Cu^{2+} 结合位点^[10],但是它与 Cu^{2+} 作用的特异性和结合模式却依然不清楚。目前,PrP^C 的 N 端(23-126)区域的 Cu^{2+} 结合位点是比较明确的(图 3),

但 C 端球状结构区的 Cu^{2+} 结合位点还需要更多的实验数据加以确认。

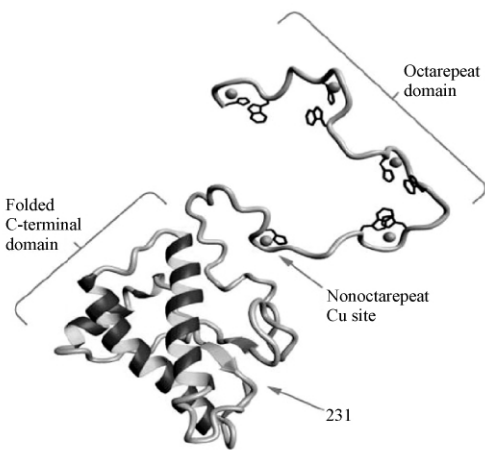


图 3 PrP^C 与 Cu^{2+} 的结合位点

2 Prion 蛋白与二价铜离子的亲和力

任何与铜结合发挥功能的蛋白,在其发挥生理作用的使用寿命中与 Cu^{2+} 的结合能力都是比较强的,因此结合能力强的铜离子结合位点可以更准确地反映 PrP^C 可能的生理功能。1995 年, Hornshaw 等人用荧光光谱在合成片段上最先研究了 PrP^C 与 Cu^{2+} 的亲和力,结果显示解离常数 K_d 值为 $6.7 \mu\text{mol/L}$ ^[11]。随后在对全长 PrP^C 与 Cu^{2+} 的亲和力研究中测出 K_d 值约为 $14 \mu\text{mol/L}$ ^[12]。Prusiner 课题组采用多种光谱手段,测定出两个八肽重复区片段与 Cu^{2+} 的 K_d 值约为 $6 \mu\text{mol/L}$ ^[13]。

然而 2001 年研究人员用荧光淬灭的方法发现了不同于前人的结果,研究发现 Cu^{2+} 与 PrP^C 的结合是分步的:第一步的结合力非常强, K_d 值约为 8fmol/L ; 随后的结合力急剧下降, K_d 值在微摩尔级别^[8]。运用圆二色谱法和竞争性螯合的研究结果显示,甘氨酸可以将 Cu^{2+} 从 PrP^C 上竞争下来^[14]。因为甘氨酸与 Cu^{2+} 的亲和力是 nmol/L 级别,因此推断 PrP^C 与 Cu^{2+} 的亲和力可能在 mmol/L 与 nmol/L 之间。Walter 等进一步的工作印证了该结果:最初的结合力为 nmol/L 级别,随后亲和力降为 mmol/L 级别^[15]。

第 5 位点与 Cu^{2+} 亲和力方面也已开展了广泛的研究。Viles 与 Brown 等合作研究发现, Cu^{2+} 与第 5 位点的亲和力在 nmol/L 水平,而且其亲和力强于八肽重复区^[16]。2007 年,另外两个实验室用不同的方法发现, Cu^{2+} 与第 5 位点的亲和力在 $\mu\text{mol/L}$ 水平,比八肽重复区更强 17。各 Cu^{2+} 结合位点的解离常数 K_d 究竟处于什么范围尚无定论,但是比较一致的观点认为片段 91-126 比八肽重复区具有更高的 Cu^{2+} 结合能力。这些实验结果也提示肽段 91-126 在 PrP^C 发挥生理功能和发生构象转变的过程中可能扮演着更加关键的角色。

此外, PrP^C 与 Cu^{2+} 的相互作用受环境影响很大。首先,两者的结合是 pH 值依赖性的。在生理 pH 条件下, PrP^C 的 N 端区域可以结合 5 个 Cu^{2+} ; 而在 pH 6.0 左右, PrP^C 只能与 2 个 Cu^{2+} 结合^[18]。其次,两者的作用也与 Cu^{2+} 的浓度有关。在高浓度 Cu^{2+} 环境下, PrP^C 可以采用特异或非特异的方式结合 Cu^{2+} 。这些影响因素也许就是不同的实验室测出的亲和力差异如此之大的原因。

3 Prion 蛋白与二价铜离子结合后的生理功能

3.1 铜转运功能

1998 年, Pauly^[19] 等人通过细胞实验研究发现, Cu^{2+} 的存在可以大大地加快 PrP^C 从细胞外向细胞内转运,并且这种转运的过程是可逆的;随后发现, PrP^C 的 N 端序列对于这种转运过程是至关重要的^[20]。2005 年,研究人员指出,在生理浓度的 Cu^{2+} 存在的时候,这种转运过程就可以实现^[21]。生理 pH 条件下 PrP^C 的 N 端区域可以结合 5 个

Cu^{2+} , 而在 pH 6.0 条件下只能与 2 个 Cu^{2+} 结合^[18]。这些研究结论指出 Prion 蛋白可能具备铜转运的功能(图 4): 当胞外的铜离子浓度升高时, PrP 通过 N 端的八肽重复区和第 5 位点螯合二价铜离子,然后穿越细胞壁将铜离子释放入细胞内,从而达到调节体内铜离子浓度的作用。

3.2 铜离子在 PrP 发生错误折叠中发挥的作用

早在 1996 年, Miura 等人用拉曼光谱方法对八肽重复区进行研究,发现 Cu^{2+} 可以诱使八肽重复区形成一个富含 α 螺旋的结构^[22]。1998 年, Prusiner 课题组用荧光光谱和圆二色谱技术研究显示: Cu^{2+} 可以诱导叙利亚大颊鼠的 N 端无结构区域形成特定结构,在加热条件下, Cu^{2+} 能使 PrP^C 不可逆地向富含 β 折叠的、类似于 PrP^{Sc} 的结构转变^[12]。这一结论被随后的研究结果所支持^[23]。2006 年,在对绵羊 PrP^C 的研究中发现,在 Cu^{2+} 的诱导下, PrP^C 可以形成淀粉样沉淀,这种诱导与 112 位的多态性相关^[24]。最近的研究报道:在低 pH 的条件下, Cu^{2+} 可以调节 PrP^C 构象的转变^[25]。肖庚富等发现,在酸性条件下 Cu^{2+} 可以促进 PrP^C 形成一种可溶性的寡聚体,该寡聚体具备一定的细胞毒性^[26]。

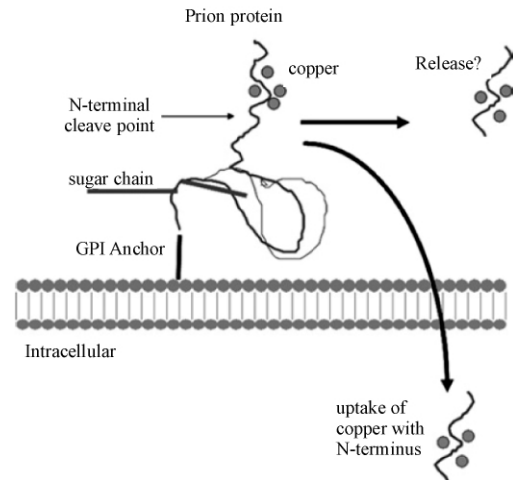


图 4 PrP^C 转运 Cu^{2+} 示意图(图片来自参考文献[3])

在 prion 蛋白八肽重复区之外的 90-231 残基序列中, 121-231 残基形成一个折叠完好的球状结构域, 90-120 呈现无规卷曲。90-231 区域被认为是 PrP^C 致病的最短序列, 所以包含第 5 位点的无规卷曲 90-120 也被认为是形成淀粉样沉淀的必需区域^[17]。亲和力研究表明第五位点的亲和力比八肽重复区更强^[16-17, 28]。2004 年, Viles 研究小组发现:同时存在八肽重复区和第五位点的情况下, Cu^{2+} 优先结合第 96 和 111 位的第五位点;圆二色谱结果显示 Cu^{2+} 可以诱导 PrP^C 的 96-126 残基片段形成 β 折叠类似构象的结构^[28]。该结论也被最近的研究结果支持^[29]。此外,残基 106-126 容易形成淀粉样纤维并且具有神经毒性^[30]。这些研究结果提示肽段 91-126 与 Cu^{2+} 的结合很可能发挥着诱

导致致病的作用。可见,处于八肽重复区之外并且处于蛋白酶 K 水解位点之后的 Cu^{2+} 结合位点,应该与 PrP^{C} 的错误折叠和 TSE 的发生有更直接的关联。

Prion 蛋白结构稳定性的下降也一直被认为是 Prion 蛋白更容易发生构象转变的原因。2011 年, Brown 和 Viles 小组用圆二色谱方法考察了 Cu^{2+} 对小鼠 PrP^{C} 结构稳定性的影响, 结果发现 Cu^{2+} 确实显著地降低了小鼠 PrP^{C} 的结构稳定性, 提示 Cu^{2+} 可能促进了 PrP^{C} 的构象转变^[29]。

有趣的是,人们在研究 Cu^{2+} 对 PrP^{C} 构象转变的影响时,也发现了一些相反的现象。例如,2005 年,Bocharova 等人运用几种不同的方法研究发现, Cu^{2+} 在中性 pH 值条件下可以抑制 PrP^{C} 构象的转变,这种抑制效果在低 pH 值下被降低^[31]。2006 年,研究人员的实验结果也显示, Cu^{2+} 的存在可以阻止人 PrP^{C} 淀粉样纤维的形成,而其他金属离子如铝、锌却可以促进 prion 蛋白的聚集^[32]。

尽管人们已经对 Cu^{2+} 与 prion 蛋白结合的生理学功能以及 Cu^{2+} 在 prion 蛋白构象转变中的角色开展了大量的研究工作,较为一致的观点是 prion 蛋白能与 Cu^{2+} 有较强的结合力,第 5 位点的结合力最强;但是 Cu^{2+} 是抑制还是促进 prion 蛋白的错误折叠这个问题至今尚无定论。

4 展望

在哺乳动物 PrP 中,目前为止人们只研究了少数 TSE 易感种属 PrP^{C} 与 Cu^{2+} 的相互作用。但是, Cu^{2+} 与抗 TSE 感染种属 PrP^{C} 结合特性还没有任何报道。不同种属 PrP^{C} 与 Cu^{2+} 的相互作用有无显著地差异性? TSE 易感性与 $\text{PrP}^{\text{C}}-\text{Cu}^{2+}$ 结合是否有关联? 这些问题至今悬而未解。其答案对人们深入理解 prion 蛋白的构象变化过程和 TSE 的发病机制是至关重要的。兔子是迄今为止尚未发现感染 TSE 的极少数哺乳动物种属之一,大量实验表明其抵抗 TSE 的能力缘于兔 PrP^{C} 蛋白质分子自身的结构特点^[33]。笔者所在的课题组正系统地研究兔 RaPrP^{C} 与 Cu^{2+} 的相互作用,从结合位点、结合模式以及因 Cu^{2+} 结合产生的结构和功能改变等方面进行深入的探索。另外,在研究抗 TSE 感染种属兔 RaPrP^{C} 与 Cu^{2+} 的结合特性的同时,我们以相同条件平行地研究 TSE 易感种属人 hPrP^{C} 与 Cu^{2+} 的结合特性,比较这两个种属 PrP^{C} 与 Cu^{2+} 结合特性的关键差异,以进一步阐释兔 PrP^{C} 不向 PrP^{Sc} 转化、从而不感染 TSE 的分子机理。这些结论对于在分子水平上探明异常型朊病毒蛋白 PrP^{Sc} 的形成机理,揭示朊病毒病的传染和发病机制,具有深远的科学意义。

参考文献

- [1] Prusiner SB. Prions [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**(23): 13363.
[2] Desai V, Kaler SG. Role of copper in human neurological disor-

ders [J]. *Am J Clin Nutr* 2008 **88**(3): 855.

- [3] Davies P, Brown DR. The chemistry of copper binding to PrP: is there sufficient evidence to elucidate a role for copper in protein function? [J]. *Biochem J* 2008 **410**(2): 237.
[4] Walter ED, Stevens DJ, Spevacek AR, et al. Copper binding extrinsic to the octarepeat region in the prion protein [J]. *Curr Protein Pept Sci* 2009 **10**(5): 529.
[5] Klewpatinond M, Viles JH. Fragment length influences affinity for Cu^{2+} and Ni^{2+} binding to His96 or His111 of the prion protein and spectroscopic evidence for a multiple histidine binding only at low pH [J]. *Biochem J* 2007 **404**(3): 393.
[6] Cereghetti GM, Schweiger A, Glockshuber R, et al. Electron paramagnetic resonance evidence for binding of Cu^{2+} to the C-terminal domain of the murine prion protein [J]. *Biophys J* 2001 **81**(1): 516.
[7] Burns CS, Aronoff E, Legname G, et al. Copper coordination in the full-length recombinant prion protein [J]. *Biochemistry* 2003 **42**(22): 6794.
[8] Jackson GS, Murray I, Hosszu LL, et al. Location and properties of metal-binding sites on the human prion protein [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 **98**(15): 8531.
[9] Wells MA, Jackson GS, Jones S, et al. A reassessment of copper (II) binding in the full-length prion protein [J]. *Biochem J*, 2006 **399**(3): 435.
[10] Watanabe Y, Hiraoka W, Igarashi M, et al. A novel copper(II) coordination at His186 in full-length murine prion protein [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2010 **394**(3): 522.
[11] Hornshaw MP, McDermott JR, Candy JM, et al. Copper binding to the N-terminal tandem repeat region of mammalian and avian prion protein: structural studies using synthetic peptides [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995 **214**(3): 993.
[12] Stockel J, Safar J, Wallace AC, et al. Prion protein selectively binds copper(II) ions [J]. *Biochemistry*, 1998 **37**(20): 7185.
[13] Viles JH, Cohen FE, Prusiner SB, et al. Copper binding to the prion protein: structural implications of four identical cooperative binding sites [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999 **96**(5): 2042.
[14] Garnett AP, Viles JH. Copper binding to the octarepeats of the prion protein. Affinity, specificity, folding, and cooperativity: insights from circular dichroism [J]. *J Biol Chem* 2003 **278**(9): 6795.
[15] Walter ED, Chattopadhyay M, and Millhauser GL. The affinity of copper binding to the prion protein octarepeat domain: evidence for negative cooperativity [J]. *Biochemistry*, 2006, **45**(43): 13083.
[16] Jones CE, Klewpatinond M, Abdelraheim SR, et al. Probing copper(2+) binding to the prion protein—using diamagnetic nickel(2+) and ^1H NMR: The unstructured N terminus facilitates the coordination of six copper(2+) ions at physiological concentrations [J]. *J Mol Biol* 2005 **346**(5): 1393.
[17] Treiber C, Thompsett AR, Pipkorn R, et al. Real-time kinetics of

- discontinuous and highly conformational metal-ion binding sites of prion protein [J]. *J Biol Inorg Chem* 2007 **12**(5):711.
- [18] Whittal RM ,Ball HL ,Cohen FE *et al.* Copper binding to octapeptide peptides of the prion protein monitored by mass spectrometry [J]. *Protein Sci* 2000 **9**(2):332.
- [19] Pauly PC ,Harris DA. Copper stimulates endocytosis of the prion protein [J]. *J Biol Chem* ,1998 **273**(50):33107.
- [20] Aguzzi AC ,Sigurdson ,Heikenwaelder M. Molecular mechanisms of prion pathogenesis [J]. *Annu Rev Pathol* 2008 **3**:11.
- [21] Haigh ,CL ,Edwards K ,Brown DR. Copper binding is the governing determinant of prion protein turnover [J]. *Mol Cell Neurosci* , 2005 **30**(2):186.
- [22] Miura T ,Horii A ,Takeuchi H. Metal-dependent alpha-helix formation promoted by the glycine-rich octapeptide region of prion protein [J]. *FEBS Lett* ,1996 **396**(2-3):248.
- [23] Jobling MF ,Huang X ,Stewart LR *et al.* Copper and zinc binding modulates the aggregation and neurotoxic properties of the prion peptide PrP106-126 [J]. *Biochemistry* 2001 **40**(27):8073.
- [24] Yang S ,Thackray AM ,Fitzmaurice TJ ,*et al.* Copper-induced structural changes in the ovine prion protein are influenced by a polymorphism at codon 112 [J]. *Biochim Biophys Acta* ,2008 , **1784**(4):683.
- [25] Liu ML ,Li YX ,Zhou XM ,*et al.* Copper (II) inhibits *in vitro* conformational conversion of ovine prion protein triggered by low pH [J]. *J Biochem* 2008 **143**(3):333.
- [26] Wu D ,Zhang W ,Luo Q *et al.* Copper (II) promotes the formation of soluble neurotoxic PrP oligomers in acidic environment [J]. *J Cell Biochem* 2010 **111**(3):627.
- [27] Muramoto T ,Scott M ,Cohen FE. *et al.* Recombinant scrapie-like prion protein of 106 amino acids is soluble [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* ,1996 **93**(26):15457.
- [28] Jones CE ,Abdelraheim SR ,Brown DR ,*et al.* Preferential Cu²⁺ coordination by His96 and His111 induces beta-sheet formation in the unstructured amyloidogenic region of the prion protein [J]. *J Biol Chem* 2004 **279**(31):32018.
- [29] Younan ND ,Klewpatinond M ,Davies P ,*et al.* Copper (II) - induced secondary structure changes and reduced folding stability of the prion protein [J]. *J Mol Biol* 2011 **410**(3):369.
- [30] Walsh P ,Simonetti K ,Sharpe S. Core structure of amyloid fibrils formed by residues 106-126 of the human prion protein [J]. *Structure* 2009 **17**(3):417.
- [31] Bocharova OV ,Breydo L ,Salnikov VV *et al.* Copper(II) inhibits *in vitro* conversion of prion protein into amyloid fibrils [J]. *Biochemistry* 2005 **44**(18):6776.
- [32] Ricchelli F ,Buggio R ,Drago D *et al.* Aggregation/fibrillogenesis of recombinant human prion protein and Gerstmann-Straussler-Scheinker disease peptides in the presence of metal ions [J]. *Biochemistry* 2006 **45**(21):6724.
- [33] Wen Y ,Li J ,Yao W *et al.* Unique structural characteristics of the rabbit prion protein [J]. *J Biol Chem* 2010 **285**(41):31682.

Research Progress in the Interaction of Prion Proteins and Copper (II) Ions

LIAN Fu-lin¹ ,WEN Yi² ,HUANG Pei¹ ,LIN Dong-hai^{1 2*}

(1. School of Life Science and Technology ,China Pharmaceutical University ,Nanjing 210009 ,China; 2. The Key Laboratory for Chemical Biology of Fujian Province ,School of Chemistry and Chemical Engineering ,Xiamen University ,Xiamen 361005 ,China)

Abstract Prion diseases or transmissible spongiform encephalopathies are a group of rare and fatal neurodegenerative disorders that can be sporadic ,inherited or acquired by infectious means. These include Creutzfeldt-Jacob disease ,kuru ,familial fatal insomnia in humans ,scrapie in sheep and goats ,and bovine spongiform encephalopathies in cattle. The diseases are associated with a conformational conversion of the normal cellular ,membrane-anchored prion protein (PrP^C) into an oligomeric , β -sheet rich ,proteinase-K resistant ,infectious form termed PrP^{Sc}. An enormous body of literature has been published in the last ten years concerning copper and prion protein. This present review attempts to look at the evidence for co-ordination ,affinity and the physiology function of copper binding to PrP. The evidence with possible roles for PrP when bound to copper was connected here. No clear conclusions can be made from the available data ,but it is clear from the present review that the aspects of copper association with PrP need to be re-investigated.

Key words Transmissible spongiform encephalopathies , Prion protein , Copper (II) , Interaction , Binding site , Affinity , Physiology function