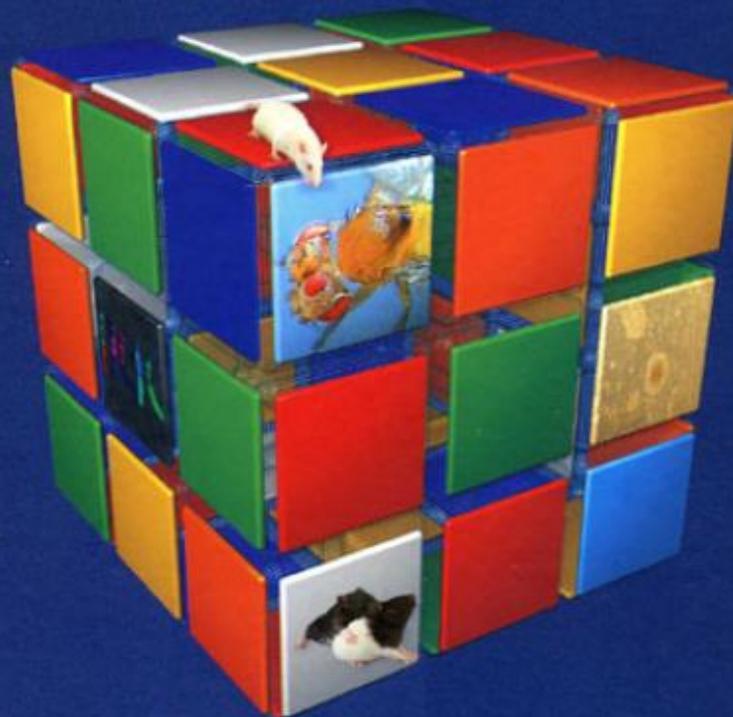


# ЭПИГЕНЕТИКА

ПОД РЕДАКЦИЕЙ  
С. М. ЗАКИЯНА  
В. В. ВЛАСОВА  
Е. В. ДЕМЕНТЬЕВОЙ



2012

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ  
ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ  
ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ И ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ  
НОВОСИБИРСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПАТОЛОГИИ  
КРОВООБРАЩЕНИЯ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е. Н. МЕШАЛКИНА

# ЭПИГЕНЕТИКА

Ответственные редакторы  
доктор биол. наук, профессор С. М. Закиян  
академик, доктор хим. наук, профессор В. В. Власов  
канд. биол. наук Е. В. Дементьева



НОВОСИБИРСК  
ИЗДАТЕЛЬСТВО СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК  
2012

УДК 575  
ББК 28.04  
Э71

**Эпигенетика** / Отв. ред. С. М. Закиян; В. В. Власов, Е. В. Дементьева; Рос. акад. наук, Сиб. отд-ние, Ин-т цитологии и генетики [и др.]. — Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2012. — 592 с.

Эпигенетика — направление генетики, сравнительно недавно оформившееся в самостоятельную область исследований. В последние годы исследования в этой области развиваются особенно быстрыми темпами, что в значительной степени связано с появлением новых высокоэффективных методов анализа. В представленной монографии коллективом авторов с высокой степенью полноты изложено современное состояние исследований по основным проблемам эпигенетики. Представленная информация не только суммирует результаты исследований зарубежных ученых, но и предоставляет информацию об оригинальных работах авторов, большинство из которых является признанными специалистами в данной области. В монографии подробно описаны новые методы, которые используются для исследования эпигенетических явлений различной природы. Изложенный в книге материал представляет интерес для биологов различных специальностей: генетиков, физиологов, иммунологов, биохимиков и биотехнологов, а также для медицинских генетиков, врачей, студентов и аспирантов.

Утверждено к печати

Ученым советом Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН

*Рецензенты:*

академик РАН, доктор биол. наук, профессор *И. Ф. Жимулёв*  
член-корр., доктор хим. наук, профессор *О. И. Лаврик*  
доктор биол. наук, профессор *К. В. Северинов*  
доктор биол. наук *А. В. Вершинин*

*Авторы:*

Закиян С. М., Артемов Г. Н., Баранов В. С., Белякин С. Н., Брусенцова И. В., Ванюшин Б. Ф., Васькова Е. А., Галкин А. П., Горчаков А. А., Григорьева Е. В., Грин И. Р., Демакова О. В., Дементьева Е. В., Елисафенко Е. А., Ефимова О. А., Жарков Д. О., Захарова И. С., Зенкова М. А., Иванкина Е. А., Ингевечтомов С. Г., Кизилова Е. А., Колесников Н. Н., Колесникова Т. Д., Короткова А. М., Коряков Д. Е., Кузнецова Т. В., Мазурок Н. А., Малахова А. А., Медведев С. П., Натальин П. Б., Павлова С. В., Пендина А. А., Покушалов Е. А., Рубель А. А., Сопова Ю. В., Сорокин М. А., Стегний В. Н., Трофимова И. Л., Усов К. Е., Федорова И. Д., Федорова Н. Б., Чадов Б. Ф., Чадова Е. В., Черноловская Е. Л., Шевченко А. И.

ISBN 978-5-7692-1227-7

© Институт цитологии и генетики СО РАН, 2012  
© Институт химической биологии и фундаментальной медицины, 2012  
© Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е. Н. Мешалкина, 2012  
© Оформление. Издательство СО РАН, 2012

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие, 5

Глава 1

**НУКЛЕОСОМНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ХРОМАТИНА, 7**

*Коряков Д. Е.*

Глава 2

**МЕХАНИЗМЫ СОМАТИЧЕСКОГО МУТАГЕНЕЗА И АКТИВНОГО ДЕМЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК В ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ, 31**

*Жарков Д. О., Грин И. Р.*

Глава 3

**МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК У РАСТЕНИЙ: ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ЗА ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ФУНКЦИЯМИ, 53**

*Ванюшин Б. Ф.*

Глава 4

**МЕХАНИЗМЫ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОГО НАСЛЕДОВАНИЯ, 89**

*Колесникова Т. Д.*

Глава 5

**ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННАЯ ПРОГРАММА РЕПЛИКАЦИИ ДНК. ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ В КЛЕТОЧНОМ ЦИКЛЕ И В РАЗВИТИИ, 107**

*Колесникова Т. Д.*

Глава 6

**ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЯДРА КАК МЕХАНИЗМ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ, 143**

*Стегний В. Н., Артемов Г. Н., Усов К. Е.*

Глава 7

**РНК-ИНТЕРФЕРЕНЦИЯ — ЭВОЛЮЦИОННО КОНСЕРВАТИВНЫЙ МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ, 181**

*Черниловская Е. Л., Зенкова М. А.*

Глава 8

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРЕДЫМПЛАНТАЦИОННОГО РАЗВИТИЯ МЫШИ, 207**

*Сорокин М. А.*

Глава 9

**ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НОРМАЛЬНОГО И ПАТОЛОГИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ЧЕЛОВЕКА, 225**

*Баранов В. С., Кузнецова Т. В., Пендина А. А., Ефимова О. А., Федорова И. Д., Трофимова И. Л.*

Глава 10

**ЭВОЛЮЦИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ КЛАСТЕРОВ ГЕНОВ С ИМПРИНТИРОВАННОЙ МОНОАЛЛЕЛЬНОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ, 267**

*Короткова А. М., Захарова И. С.*

Глава 11

**СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ, 283**

*Григорьева Е. В., Шевченко А. И., Мазурок Н. А., Покушалов Е. А., Закиян С. М.*

Глава 12

**ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ В РЕГУЛЯЦИИ САМООБНОВЛЕНИЯ И ПЛЮРИПОТЕНТНОСТИ КЛЕТОК МЛЕКОПИТАЮЩИХ, 317**

*Медведев С. П., Покушалов Е. А., Закиян С. М.*

Глава 13

**«ТЕСТ НА ХИМЕРИЗМ»: ВОЗМОЖНОСТИ И ПРЕВРАТНОСТИ МЕТОДА, 343**

*Кизилова Е. А.*

Глава 14

**ДОЗОВАЯ КОМПЕНСАЦИЯ У ДРОЗОФИЛЫ: МЕХАНИЗМ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, 359**

*Горчаков А. А., Демакова О. В., Брусенцова И. В.*

Глава 15

**РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ X-ХРОМОСОМЫ У МЛЕКОПИТАЮЩИХ, 385**

*Дементьева Е. В., Шевченко А. И., Закиян С. М.*

Глава 16

**СТРУКТУРА И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ЦЕНТРА ИНАКТИВАЦИИ X-ХРОМОСОМЫ МЛЕКОПИТАЮЩИХ, 403**

*Малахова А. А., Елисафенко Е. А., Шевченко А. И., Павлова С. В., Закиян С. М.*

Глава 17

**ЭВОЛЮЦИЯ ПРОЦЕССА ИНАКТИВАЦИИ X-ХРОМОСОМЫ, 419**

*Елисафенко Е. А., Колесников Н. Н., Шевченко А. И., Закиян С. М.*

Глава 18

**МОДИФИКАЦИИ ХРОМАТИНА В ПРОЦЕССЕ ИНАКТИВАЦИИ X-ХРОМОСОМЫ У САМОК МЛЕКОПИТАЮЩИХ, 433**

*Павлова С. В., Дементьева Е. В., Шевченко А. И.*

Глава 19

**МЕЙОТИЧЕСКАЯ ИНАКТИВАЦИЯ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ, 451**

*Васькова Е. А., Павлова С. В., Шевченко А. И., Закиян С. М.*

Глава 20

**ДИМИНУЦИЯ ХРОМАТИНА С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ЭПИГЕНЕТИКИ. МЕХАНИЗМ РНК-ОПОСРЕДОВАННОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ ГЕНОМА В ХОДЕ ЭЛИМИНАЦИИ У ИНFUЗОРИЙ, 465**

*Иванкина Е. А.*

Глава 21

**ПРИОНЫ, «БЕЛКОВАЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ» И ЭПИГЕНЕТИКА, 481**

*Инге-Вечтомов С. Г., Галкин А. П., Сопова Ю. В., Рубель А. А.*

Глава 22

**ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ ФЕНОМЕНОЛОГИЯ У УСЛОВНЫХ МУТАНТОВ *DROSOPHILA MELANOGASTER*: МОРФОЗЫ И МОДИФИКАЦИИ, 499**

*Чадов Б. Ф., Чадова Е. В., Федорова Н. Б.*

Глава 23

**СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ СЕКВЕНИРОВАНИЯ ДНК В ЭПИГЕНЕТИКЕ, 535**

*Натальин П. Б., Белякин С. Н.*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, 563

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ, 567

БЛАГОДАРНОСТИ, 581

КОНТАКТНЫЕ ДАННЫЕ АВТОРОВ, 583

**ПРИОНЫ, «БЕЛКОВАЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ»  
И ЭПИГЕНЕТИКА**

**СОДЕРЖАНИЕ**

- |  |   |
|--|---|
| <p>21.1. Феномен прионизации и его отношение к эпигенетике, 482</p> <p>21.2. Прион млекопитающих, 483</p> <p>21.3. Прионы низших эукариот, 485</p> <p>21.4. Фактор [<i>URE3</i>], 486</p> <p>21.5. Фактор [<i>PSI<sup>+</sup></i>], 487</p> <p>21.6. Фактор [<i>PIN<sup>+</sup></i>], 488</p> <p>21.7. Факторы [<i>ISP<sup>+</sup></i>], [<i>SWI<sup>+</sup></i>], [<i>MOT3<sup>+</sup></i>] и [<i>OCT<sup>+</sup></i>], 489</p> <p>21.8. Фактор [<i>Het-s</i>] мицелиального гриба <i>Podospora anserina</i>, 490</p> | <p>21.9. Прионы и память — белок CPEB <i>Aplysia</i>, 492</p> <p>21.10. Взаимодействие инфекционных и неинфекционных амилоидов. Прионные сети, 493</p> <p>21.11. Расширение матричного принципа. Центральная Догма молекулярной биологии и конформационные матрицы, 494</p> <p>Список литературы, 495</p> |
|--|---|

Быстрое развитие генетики в последние десятилетия обогатило наши представления о наследственности и изменчивости сведениями о целом ряде явлений, связанных с регуляцией экспрессии генетической информации. К ним можно отнести метилирование ДНК, ремоделирование хроматина, интерференцию РНК (см.: [Novina, Sharp, 2004]), геномный импринтинг (см.: [Конюхов, Платонов, 2001]), инактивацию X-хромосомы (см. настоящую монографию) и взаимную регуляцию оперонов [Чураев, 1975, 2005; Чураев, Ратнер, 1975]. Эту группу явлений, порой весьма разнородных, объединяет понятие эпигенетической изменчивости (наследственности) (см.: [Allis et al., 2007]). Эпигенетика в наши дни — область активного экспериментирования. Поэтому в ней гораздо больше феноменологии, не всегда строго интерпретируемой, нежели концептуальной завершенности. *В общем виде эпигенетические явления можно отнести к явлениям наследственности и наследственной изменчивости, которые лишь косвенно зависят от сохранения или изменения нуклеотидных последовательностей ДНК в той мере, в которой генотип определяет норму реакции организма.* Эпигенетические изменения можно рассматривать как один из вариантов регуляции экспрессии генетической информации, который не определяется изменением нуклеотидной последовательности ДНК.

Прионизация заключается в изменении пространственной укладки полипептида без изменения его первичной структуры, без изменения последовательности кодирующих его нуклеотидов ДНК. В дальнейшем такой измененный белок перестраивает «по своему образу и подобию» вновь синтезируемые гомологичные, а

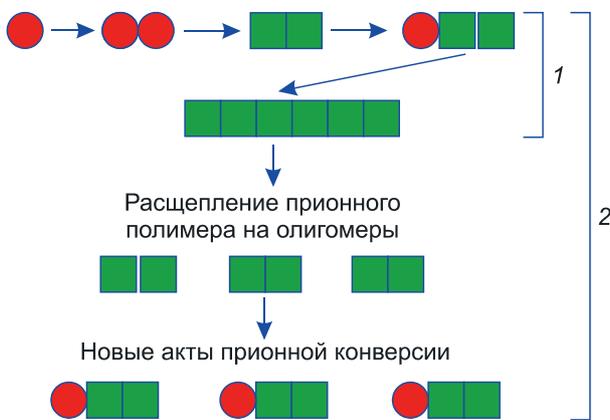


Рис. 21.1. Схема амилоидогенеза (1) и прионогенеза (2).

иногда и гетерологичные, полипептиды. В результате изменения пространственной структуры белок может инактивироваться или приобретать новые функции, что приводит к наследуемому изменению признака. Таким образом, прионизация белков, описанию которой посвящена данная глава, может вызывать наследуемые изменения и представляет собой эпигенетический феномен. Возникновение и доказательство прионной концепции требует небольшой, но существенной модификации Центральной Догмы молекулярной биологии [Crick, 1958, 1970], к чему мы обратимся в конце нашего обзора.

### 21.1. ФЕНОМЕН ПРИОНИЗАЦИИ И ЕГО ОТНОШЕНИЕ К ЭПИГЕНЕТИКЕ

Прионы представляют собой белки, которые могут существовать в двух или более структурно и, в ряде случаев, функционально различающихся конформациях, из которых как минимум одна обладает инфекционными свойствами. Прионизация белка в большинстве случаев связана с амилоидогенезом, т. е. с формированием белковых агрегатов, имеющих упорядоченную  $\beta$ -структуру (по: [Serpell et al., 1997]). Прионный агрегат, состоящий из белков-мономеров с измененной конформацией, служит матрицей для присоединения новых мономеров, которые в свою очередь меняют свою конформацию. В отличие от прочих амилоидных агрегатов прионные полимеры расщепляются на олигомеры, что приводит к запуску повторных актов прионной конверсии (рис. 21.1).

У млекопитающих прионная конверсия белка, получившего название PrP (Prion Protein), приводит к развитию ряда инфекционных нейродегенеративных заболеваний [Prusiner, 1998]. Прионные агрегаты млекопитающих не передаются из поколения в поколение, но воспроизводятся в тканях головного мозга, и таким образом, имеют отношение к онтогенетической эпигенетике. К настоящему времени прионы выявлены в различных систематических группах, в том числе доказаны прионные свойства белка CPEB, ответственного за долговременную память у моллюска *Aplysia californica* [Si et al., 2010] и белка HET-s, обуславливающего цитоплазматическую несовместимость у *Podospora anserina* [Coustou et al., 1997]. Есть основания полагать, что образование цитоплазматических стресс-гранул млекопитающих связано с прионоподобной конверсией белка TIA-1 [Gilks et al., 2004]. Семь белков, способных к прионизации, идентифициро-

ваны у пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Дрожжи *S. cerevisiae* представляют собой одноклеточный организм, размножающийся посредством почкования, при этом часть цитоплазмы материнской клетки переходит в дочернюю. В силу того, что у дрожжей прионные агрегаты локализованы в цитоплазме и стабильно передаются в митозе и мейозе, прионы дрожжей рассматривают как цитоплазматические наследственные детерминанты [Cox, 1965; Wickner, 1994]. Таким образом, прионизация дрожжевых белков, которая зачастую вызывает изменение признаков, представляет собой эпигенетическое событие, поскольку наследуемое изменение признака происходит не в результате изменения генетического материала, а вследствие повторяющихся актов конформационных изменений белка. На основании данных о передаче дрожжевых прионов из поколения в поколение возник и прочно утвердился в науке термин «белковая наследственность». Возможно, наследуемые прионы встречаются и у других организмов, в частности, у млекопитающих. На нынешнем этапе развития науки открытие каждого нового приона является событием.

## 21.2. ПРИОН МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Термин прион (см. далее) появился в конце XX в., однако, первые упоминания о прионном заболевании («скрэпи» у овец) восходят к середине XVIII в. Первые значимые успехи в изучении прионных болезней относятся к 30-м годам XX в., когда Кьюилу и Челе удалось экспериментально передать болезнь скрэпи сначала от овец овцам [Cuille, Chelle, 1936; цит. по: Wickner et al., 2007], а затем и козам [Cuille, Chelle, 1939]. Спустя примерно 20 лет Гайдушеком и Зигасом было описано летальное нейродегенеративное заболевание «куру», распространенное среди аборигенов Папуа-Новой Гвинеи, связанное с ритуальным канибализмом [Gajdusek, Zigas, 1957]. Гайдушеку с соавторами удалось показать, что инъекция белкового экстракта из мозга человека, умершего от «Куру», в мозг шимпанзе приводит к развитию аналогичного заболевания [Gajdusek et al., 1966]. Спустя несколько лет сходным способом была доказана инфекционность еще одной губчатой энцефалопатии человека — болезни Крейтцфельдта—Якоба [Gibbs et al., 1968]. Несмотря на успехи, связанные с доказательством передачи прионных заболеваний, природа последних долгое время оставалась неясной. Первоначально большинство ученых склонялось к

тому, что причиной заболеваний являются вирусы. Именно за развитие этой концепции («медленных вирусов») Д. К. Гайдушек был удостоен Нобелевской премии в 1976 г. В то же время инфекционный агент обладал не характерными для вирусов свойствами. Он оказался устойчивым к УФ-облучению при длине волны 254 нм, ионизирующей радиации, а также к действию нуклеаз и некоторых других агентов, что свидетельствовало о том, что в его состав не входят ДНК и РНК [Alper et al., 1967]. На основании этих данных Гриффитсом было высказано несколько гипотез, одна из которых постулировала, что инфекционный агент, вызывающий губчатые энцефалопатии, представляет собой измененную форму одного из клеточных белков, способную воспроизводить свои свойства за счет автокаталитического механизма [Griffith, 1967].

Экспериментальное подтверждение этой гипотезы было получено в начале 1980-х гг. Стенли Прусинером с коллегами, которые выделили и очистили инфекционный агент, вызывающий скрэпи, из мозга больных животных [Prusiner, 1982]. Для обозначения не содержащего нуклеиновых кислот белкового инфекционного агента Прусинер предложил термин «прион» (Prion — от proteinaceous infectious (particles)). Белок, вызывающий скрэпи и другие инфекционные губчатые энцефалопатии, был назван PrP (от Prion Protein). Аномальная изоформа получила название PrP<sup>Sc</sup> (Sc — аббревиатура первого описанного прионного заболевания «Scrapie»). Нормальная изоформа белка PrP обозначается PrP<sup>C</sup> (от cellular) (по [Prusiner, Scott, 1997]). На основании определения первичной структуры белка PrP позже был идентифицирован кодирующий его ген, названный *Prnp*, обнаруживший высокий уровень эволюционной консервативности у всех исследованных млекопитающих [Chesebro et al., 1985; Oesch et al., 1985; Prusiner, 1998].

Множество работ посвящено исследованию функций белка PrP. Мыши, нокаутные по гену *Prnp*, как правило, не претерпевают видимых физиологических изменений [Büeler et al., 1992], за исключением линии, в которой происходило нарушение режима «сон-бодрствование», что указывает на возможную роль белка PrP<sup>C</sup> в регуляции циркадных ритмов [Tobler et al., 1996]. PrP продуцируется в разнообразных тканях и органах: почках, сердце, поджелудочной железе, мышцах, вторичных лимфоидных органах, а также в центральной и периферической нервной системе, что может указывать на широкий спектр функций данного белка (по [Aguzzi et al.,

2008]). Так, в частности, он участвует в регуляции Т-клеточного ответа, выполняет функции нейротектора, связан с регуляцией апоптоза, участвует в сигнальной трансдукции и синаптической передаче, связывает ионы меди и других двухвалентных металлов и является антиоксидантом, взаимодействует с молекулами клеточной адгезии (по [Heikenwalder et al., 2007; Vana et al., 2007; Aguzzi et al., 2008]). В ряде работ показано, что PrP участвует в формировании миелиновых оболочек [Radovanovic et al., 2005; Bremer et al., 2010]. Есть данные, что PrP<sup>C</sup> является универсальным рецептором для самых разнообразных амилоидных олигомеров [Resenberger et al., 2011]. В результате прионной конверсии белок частично или полностью инактивируется, но самое важное, что олигомеры PrP<sup>Sc</sup> приобретают нейротоксическую активность, что не характерно для PrP<sup>C</sup>.

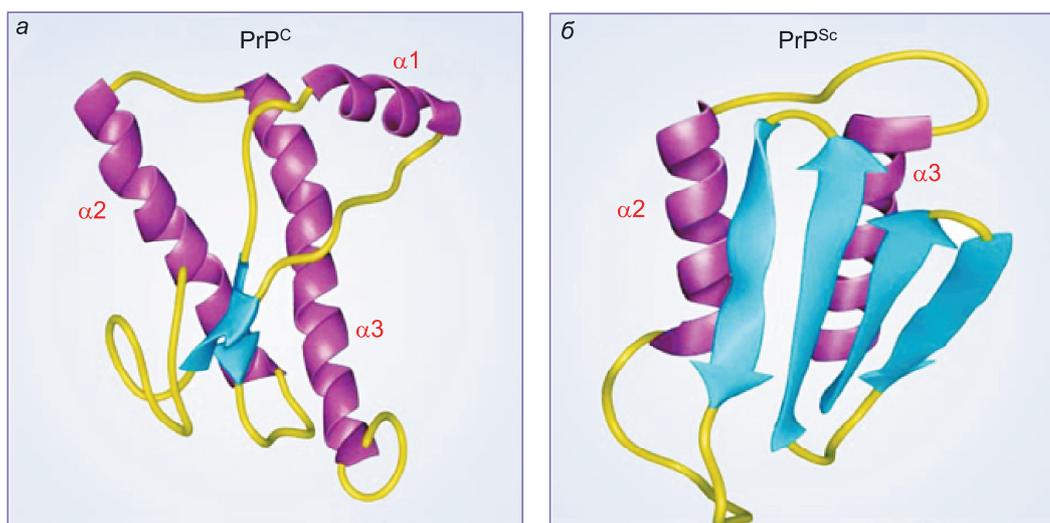
Две альтернативные изоформы белка PrP отличаются друг от друга по своим физико-химическим свойствам. Так, PrP<sup>Sc</sup>, в отличие от PrP<sup>C</sup>, устойчив к нагреванию, отличается плохой растворимостью в детергентах и устойчив к действию протеолитических агентов [Prusiner, 1982; Prusiner et al., 1983; Oesch et al., 1985]. После обработки PrP<sup>Sc</sup> протеиназой-K интактным остается С-терминальный фрагмент белка PrP, который, как показано в экспериментах *in vivo* и *in vitro*, способен к прионизации и может индуцировать прионизацию полноразмерного белка PrP [Caughey et al., 1991; Supattapone et al., 1999;

Shmerling et al., 1998]. Различия в свойствах PrP<sup>C</sup> и PrP<sup>Sc</sup> объясняются разной пространственной структурой двух форм белка. Так, по данным спектрального анализа было обнаружено, что PrP<sup>C</sup> содержит 42 %  $\alpha$ -спиралей и 3 %  $\beta$ -структур, тогда как PrP<sup>Sc</sup> содержит 30 %  $\alpha$ -спиралей и 43%  $\beta$ -структур [Pan et al., 1993] (рис. 21.2). На основании этих данных было высказано предположение, что приобретение инфекционных свойств белком PrP связано с конформационным переходом, при котором происходит образование  $\beta$ -складчатых структур.

Позднее было показано, что конформационный переход PrP<sup>C</sup> в PrP<sup>Sc</sup> может происходить спонтанно (спорадические заболевания) благодаря попаданию в организм PrP<sup>Sc</sup> извне (инфекционные заболевания), или вследствие мутаций в гене *Prnp*, способствующих образованию PrP<sup>Sc</sup> (наследственные заболевания). Окончательные доказательства прионной концепции в экспериментах на млекопитающих были получены совсем недавно — в 2010 г. в лаборатории И. Баскакова. Полученные *in vitro* фибриллы полноразмерного белка PrP интрацеребрально инокулировали сирийским хомячкам, после чего наблюдалось развитие инфекционной губчатой энцефалопатии [Makarava et al., 2010].

Инфекционность PrP<sup>Sc</sup> определяется тремя основными параметрами:

1) способностью полимеров PrP<sup>Sc</sup> фрагментироваться на олигомеры, которые являются заправкой для новых раундов прионной конверсии;



**Рис. 21.2.** Третичная структура различных изоформ белка PrP (по [Aguzzi, Polyimenidou, 2004]).

а — структура растворимой изоформы (PrP<sup>C</sup>) белка PrP с 90 по 231 а. к. сирийского хомячка; б — предполагаемая модель третичной структуры человеческого белка PrP в прионной изоформе (PrP<sup>Sc</sup>). Бордовым цветом окрашены  $\alpha$ -спиральные участки, голубым —  $\beta$ -слои, желтым — неструктурированные области PrP.

2) поразительной устойчивостью PrP<sup>Sc</sup> к действию протеолитических ферментов. Попадая в организм, полимеры PrP<sup>Sc</sup> не расщепляются ферментами желудочно-кишечного тракта и, проникая через его слизистую оболочку в кровь, они также остаются интактными;

3) наличием специфического механизма транспорта частиц PrP<sup>Sc</sup>. Детальный механизм транспорта пока не известен, однако установлено, что чужеродные частицы PrP<sup>Sc</sup> попадают через кровь в лимфатические органы и накапливаются в фолликулярных дендритных клетках. Именно в этих клетках чужеродный агрегат PrP<sup>Sc</sup> конвертирует клеточный белок PrP<sup>C</sup> в аномальную изоформу. На следующем этапе олигомеры PrP<sup>Sc</sup> организма-хозяина транспортируются в клетки периферической, а затем и центральной нервной системы [Heikenwalder et al., 2007].

Передача прионных заболеваний между видами млекопитающих ограничена межвидовыми барьерами (по [Prusiner, 1998]). Заболевания могут передаваться между особями одного вида или особями близкородственных видов в результате употребления в пищу больных животных или инъекций инфекционного материала. Например, куру и болезнь Крейтцфельда—Якоба передаются от человека человеку и от человека шимпанзе; скрэпи передается между овцами и козами, но не передается шимпанзе и человеку (по [Prusiner, 1998]). Молекулярные механизмы, определяющие наличие межвидовых барьеров, на данный момент исследованы недостаточно. По всей вероятности, для успешной конверсии белка в прионную изоформу за счет чужеродной частицы PrP<sup>Sc</sup> необходимо, чтобы различия в последовательности аминокислот, вовлеченных в формирование β-структур, не были критичны для образования упорядоченных межмолекулярных связей.

Экспериментально доказано существование различных конформационных вариантов PrP<sup>Sc</sup>, которые могут отличаться друг от друга инфекционностью, повреждать разные участки мозга, влиять на длительность инкубационного периода и клинические проявления болезни [по Prusiner, 2001]. В экспериментах на модельных животных (по [Morales et al., 2007]), а также *in vitro* [Castilla et al., 2005] показано, что варианты прионов стабильно поддерживаются. Это означает, что если заражать лабораторных животных разными вариантами PrP<sup>Sc</sup>, то при развитии болезни у них будет поддерживаться именно тот вариант приона, которым их заразили [Telling et al., 1996]. Предполагается, что разнообразие вариантов PrP<sup>Sc</sup>

связано с различиями в гликозилировании PrP<sup>Sc</sup> и конформационной гибкостью белка PrP, позволяющей ему приобретать различные патологические конформации [по Prusiner, 1998; по Aguzzi et al., 2008].

### 21.3. ПРИОНЫ НИЗШИХ ЭУКАРИОТ

Существенный прогресс в понимании феномена прионизации был достигнут благодаря обнаружению и изучению прионоподобных факторов дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. В 1994 г. Рид Викнер выдвинул гипотезу, согласно которой два цитоплазматически наследуемых нехромосомных детерминанта [*PSI<sup>+</sup>*] и [*URE3*] являются дрожжевыми прионами [Wickner, 1994]. Менделевски наследуемые детерминанты [*PSI<sup>+</sup>*] и [*URE3*] были выявлены и генетически охарактеризованы более 30 лет назад [Cox, 1965; Lacroute, 1971], однако их физическая природа оставалась загадкой до 1993 г. Прорыв в этой области произошел после того, как Чернов и др. показали, что амплификация гена *SUP35* у дрожжей *S. cerevisiae* приводит к появлению в клетках фактора [*PSI<sup>+</sup>*] [Chernoff et al., 1993]. Поведение обоих упомянутых детерминантов было успешно объяснено в рамках прионной модели, согласно которой [*PSI<sup>+</sup>*] и [*URE3*] представляют собой прионные изоформы белков [Wickner, 1994] Sup35 (фактора терминации трансляции) [Zhouravleva et al., 1995; Stansfield et al., 1995] и Ure2 (негативный регулятор азотного метаболизма) [Lacroute, 1971] соответственно. К настоящему времени число идентифицированных дрожжевых прионов выросло до семи: помимо [*PSI<sup>+</sup>*] и [*URE3*], в их число входят [*PIN<sup>+</sup>*] [Derkatch et al., 1997, 2001], [*ISP<sup>+</sup>*] [Volkov, et al., 2002], [*SWT<sup>+</sup>*] [Du et al., 2008], [*MOT3<sup>+</sup>*] [Alberti et al., 2009], [*OCT<sup>+</sup>*] [Patel et al., 2009] (табл. 21.1). Недавно было выявлено еще 18 дрожжевых белков, демонстрирующих некоторые прионные свойства [Alberti et al., 2009].

Для стабильного наследования всех известных дрожжевых прионов, за исключением [*ISP<sup>+</sup>*] [Rogoza et al., 2010], необходим шаперон Hsp104. Все прионы дрожжей, кроме [*ISP<sup>+</sup>*], элиминируются на фоне делеции *HSP104*, а сверхэкспрессия *HSP104* вызывает элиминацию приона [*PSI<sup>+</sup>*] [Chernoff et al., 1995; Derkatch et al., 1997; Moriyama et al., 2000; Du et al., 2008; Alberti et al., 2009; Patel et al., 2009; Rogoza et al., 2010]. Современные представления о действии Hsp104 на прионы основаны на модели, в соответствии с которой Hsp104 расщепляет прионные агрегаты

Прионы грибов

[Прион] (фенотип, продукт)	Структурный ген	Вид	Источник
[ <i>PSI</i> <sup>+</sup> ] (нонсенс-супрессия)	<i>SUP35</i> *	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Cox, 1965; Chernoff et al., 1993
[ <i>URE3</i> ] (усвоение уреидосукцината)	<i>URE2</i>	<i>S. cerevisiae</i>	Wickner, 1994
[ <i>PIN</i> <sup>+</sup> ] (инициация [ <i>PSI</i> ])	<i>RNQ1</i>	<i>S. cerevisiae</i>	Derkatch et al., 2001
[ <i>Het-s</i> ] (фактор несовместимости)	<i>HET-s</i>	<i>Podospora anserina</i>	Coustou et al., 1997
[ <i>ISP</i> <sup>+</sup> ] (антисупрессор к <i>sup35</i> , транскрипционный фактор)	<i>SFP1</i> *	<i>S. cerevisiae</i>	Rogoza et al., 2010
[ <i>SWI</i> <sup>+</sup> ] (регуляция хроматина)	<i>SWI1/SNF5</i>	<i>S. cerevisiae</i>	Du et al., 2008
[ <i>OCT</i> <sup>+</sup> ] (транскрипционный фактор)	<i>CYC8/SSN6</i> *	<i>S. cerevisiae</i>	Patel et al., 2009
[ <i>MOT3</i> ] (транскрипционный фактор)	<i>MOT3</i> *	<i>S. cerevisiae</i>	Alberti et al., 2009

Примечание. Звездочкой обозначены структурные гены, кодирующие белки, участвующие в транскрипции или трансляции (см. раздел 21.11).

на олигомеры [Paushkin et al., 1996; Kushnirov, Ter-Avanesyan, 1998]. При определенном уровне продукции Hsp104 скорости роста полимеров и их расщепления находятся в динамическом равновесии, что обеспечивает стабильное наследование прионов. При сверхэкспрессии *HSP104* расщепление идет более активно, образуется большое количество мономеров, что нарушает наследование приона [*PSI*<sup>+</sup>] и вызывает его элиминацию [Chernoff et al., 1995]. В случае других дрожжевых прионов, например [*PIN*<sup>+</sup>] и [*URE3*], сверхпродукция Hsp104 усиливает олигомеризацию агрегатов. Мелкие олигомеры, по-видимому, не распознаются в качестве субстрата для дальнейшего расщепления на мономеры. Делеция *HSP104*, напротив, приводит к увеличению размеров и уменьшению количества прионных агрегатов, что препятствует их передаче в дочерние клетки [Wegrzyn et al., 2001]. АТФ-азная активность Hsp104 инактивируется под действием гидрохлорида гуанидина (ГГХ). Добавление ГГХ в питательную дрожжевую среду инактивирует Hsp104 и вызывает полную элиминацию дрожжевых прионов. Некоторые шапероны из семейств Hsp70 и Hsp40 также влияют на стабильность «репликации» дрожжевых прионов (см.: [Masison et al., 2009]).

#### 21.4. ФАКТОР [*URE3*]

Фактор [*URE3*] представляет собой прионную форму белка Ure2 — продукта гена *URE2* [Wickner, 1994; Wickner et al., 2004]. Показано, что [*URE3*] эффективно изгоняется из клеток дрожжей при инкубации на среде с 1 мМ гидрохлоридом гуанидина (ГГХ) и способен после этого появляться *de novo* с частотой  $10^{-6}$ . Временная

сверхпродукция белка Ure2 увеличивает частоту возникновения [*URE3*] *de novo* примерно в 100 раз. Фенотип [*URE3*] сходен с фенотипическим проявлением мутаций в гене *URE2*, а воспроизведение приона [*URE3*] связано с наличием интактного гена *URE2* (по [Wickner, 1994; Wickner et al., 2004]).

Белок Ure2 участвует в регуляции катаболизма азота и функционирует в клетке в виде димера. При росте на средах с богатыми источниками азота белок Ure2 блокирует активность белка Gln3 — позитивного регулятора транскрипции многих генов, продукты которых участвуют в утилизации бедных источников азота, в частности, уреидосукцината [Mitchell, Magasanik, 1984]. Мутации в гене *URE2*, как и наличие фактора [*URE3*], приводят к дерепрессии ферментов катаболизма азота, активность которых в норме, при наличии богатого источника азота, подавлена. При этом клетки используют уреидосукцинат в качестве источника азота даже на средах с такими богатыми источниками азота, как глутамин [Drillien et al., 1973; Wickner, 1994].

Белок Ure2 дрожжей состоит из 354 аминокислотных остатков, и его можно подразделить на N- и C-терминальные домены [Fernandez-Bellot et al., 1999]. К C-терминальной части белка (аминокислоты 66—354) приурочена функция Ure2 как негативного транскрипционного регулятора генов, продукты которых участвуют в утилизации «бедных» источников азота, таких как уреидосукцинат. N-терминальная часть Ure2 (аминокислоты 1—65) является минимальным участком, способным обеспечивать как поддержание [*URE3*], так и его индукцию при сверхпродукции этого домена [Masison, Wickner, 1995; Masison et al., 1997]. Этот домен обладает спо-

способностью образовывать агрегаты, имеющие  $\beta$ -складчатую структуру [Taylor et al., 1999].

Следует отметить, что N-домен Ure2 не несет аспарагин-глутаминовых повторов, характерных для многих белков-предшественников прионов и белков-кандидатов на эту роль [Osherovich, Weisman, 2001], но обогащен аспарагиновыми остатками (их содержание составляет около 40%). Аспарагин-богатая область продолжается вплоть до 80-го аминокислотного остатка. Более детальные исследования белков Ure2 показали, что аминокислоты с 10 по 39 идентичны у дрожжей *S. cerevisiae*, *Ashbya gossypii*, *Candida kefyr*, *C. glabrata*, *C. lactis* [Edskes, Wickner, 2002].

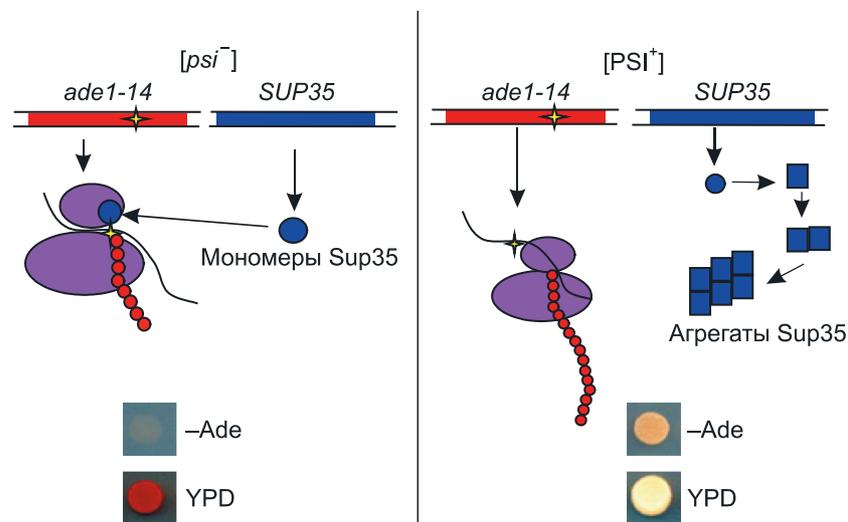
Химерный белок Ure2-GFP образует агрегаты в клетках дрожжей [Edskes et al., 1999]. Тем не менее, экспрессия соответствующих химерных генов в некоторых штаммах [URE3] приводила к потере фактора [URE3], что, возможно, связано с тем, что присоединение химерного белка к агрегатам нарушает цикл генерации приона. Изучение формы агрегатов в клетках [URE3] показало, что белок Ure2 образует глобулярные структуры из филаментозных полимеров [Speransky et al., 2001], причем эти структуры устойчивы к кипячению и для их разрушения необходима дополнительная обработка мочевиной [Ripaud et al., 2004]. Белок Ure2 также может образовывать амилоидные структуры *in vitro*, сходные с фиб-

риллами прионных белков млекопитающих [Taylor et al., 1999; Thual et al., 1999].

Стабильность фактора [URE3] зависит от наличия в клетке белков-шаперонов Hsp104 и Ydj1 (Hsp40), при этом сверхэкспрессия гена *HSP104* не изгоняет прион, тогда как сверхэкспрессия *YDJ1* приводит к элиминации приона. Штаммы с делецией гена *HSP104* не могут поддерживать [URE3] [Moriyama et al., 2000]. На поддержание [URE3] влияют также мутации в гене *SSA2*, кодирующем шаперон Hsp70. Показано, что белки Ure2 из дрожжей *S. paradoxus* и *S. uvarum* также способны прионизоваться в дрожжах *S. cerevisiae*, при этом возможна передача прионной конформации между белками из дрожжей разных видов [Baudin-Baillieu et al., 2003; Crapeau et al., 2009].

## 21.5 ФАКТОР [PSI<sup>+</sup>]

[PSI<sup>+</sup>] является слабым доминантным omnipotentным нонсенс-супрессором или аллосупрессором, т. е. его появление в клетке дрожжей способствует считыванию всех трех кодонов-нонсенсов как значащих (рис. 21.3) [Cox, 1965; Liebman, Sherman, 1979]. Гипотеза о прионной природе фактора [PSI<sup>+</sup>] была высказана Р. Викнером. Фактор [PSI<sup>+</sup>] представляет собой прионную форму фактора терминации трансляции



**Рис. 21.3.** Фенотипическое проявление прионизации белка Sup35.

Слева: мутация *ade1-14* (UGA) приводит к преждевременной термации трансляции в штаммах [psi<sup>-</sup>], что приводит к ауксотрофности по аденину: отсутствие роста на среде -Ade и образование красных колоний на полноценной среде YPD. Справа: в штаммах [PSI<sup>+</sup>] фактор терминации трансляции Sup35 инактивирован вследствие прионизации, что приводит к «осмысливанию» нонсенса UGA. В результате такой нонсенс-супрессии восстанавливается прототрофность по аденину (рост на среде -Ade). На среде YPD образуются неокрашенные колонии.

eRF3 — продукта гена *SUP35* [Zhuravleva et al., 1995, Derkatch et al., 1996].

Белок Sup35 (685 а. к.) состоит из трех функциональных доменов: N (1—123 а. к.), M (124—253 а. к.), C (254—685 а. к.) [Kushnirov et al., 1988]. C-домен необходим для поддержания жизнеспособности клетки и выполнения функции eRF3 в терминации трансляции, он консервативен у всех эукариот и имеет высокую степень гомологии с фактором элонгации трансляции EF-1A эукариот и EF-Tu прокариот. N- и M-домены несут существенны для жизнеспособности клеток [Ter-Avanesyan et al., 1993]. N-домен имеет участки, обогащенные Gln/Asn, и олигопептидные повторы из девяти аминокислотных остатков PQGGYQQYN [Kushnirov et al., 1988], необходимые для прионизации [Ter-Avanesyan et al., 1994].

Аспарагин-глутаминбогатый участок необходим для взаимодействия молекул Sup35 между собой в процессе прионизации, что обеспечивает поддержание и передачу приона  $[PSI^+]$  при клеточных делениях. Специфичность этого взаимодействия — один из факторов, опосредующих видовой барьер, — затрудненность передачи прионного состояния молекулам Sup35 с измененной первичной структурой. N-терминальный участок содержит гептапептидную последовательность GNNQQNY (остатки а. к. 7—13), склонную к формированию стабильных связей между  $\beta$ -складчатыми слоями молекул Sup35, что приводит к образованию амилоидных агрегатов. Участок олигопептидных повторов (остатки а. к. 41—97) содержит пять олигопептидных повторов. Делеционный анализ Sup35 показал, что минимальный фрагмент, достаточный для индукции  $[PSI^+]$ , включает аспарагин-глутаминбогатый участок и первые два олигопептидных повтора. Для поддержания  $[PSI^+]$  необходимо наличие всех пяти олигопептидных повторов [Osherovich et al., 2004].

Одно из характерных свойств приона  $[PSI^+]$  — зависимость от уровня экспрессии гена *HSP104* [Chernoff et al., 1995]. Передача  $[PSI^+]$  дочерним клеткам требует оптимального уровня продукции шаперона Hsp104, необходимого для разрезания крупных агрегатов Sup35 и образования так называемых прионных зерен — небольших агрегатов, за счет которых происходит передача приона в дочернюю клетку при клеточном делении.

Агрегаты белка Sup35, как выделенные из клеток штамма  $[PSI^+]$ , так и полученные *in vitro*, при введении их в клетки дрожжей с помощью метода белковой трансформации индуцируют

прионизацию клеточного белка Sup35 [King, Diaz-Avalos, 2004]. Эти же эксперименты показали, что наличие вариантов прионов у дрожжей связано исключительно со структурными особенностями прионных агрегатов и не зависит от других белков.

## 21.6. ФАКТОР $[PIN^+]$

В экспериментах И. Л. Деркач с соавторами было показано, что возможность индукции фактора  $[PSI^+]$  в штаммах  $[psi^-]$  при сверхэкспрессии полноразмерного гена *SUP35* зависит от другого прионоподобного элемента —  $[PIN^+]$  ( $[PSI^+]$  inducibility). Фактор  $[PIN^+]$ , так же как и фактор  $[PSI^+]$ , наследуется цитоплазматически, изгоняется под воздействием ГГХ и способен возникать в клетках  $[pin^-]$  *de novo*. В отличие от фактора  $[PSI^+]$ , к элиминации фактора  $[PIN^+]$  приводит только делеция гена *HSP104*, но не его сверхэкспрессия. Фактор  $[PSI^+]$  может быть индуцирован в штаммах  $[pin^-]$  при сверхпродукции N-терминальных фрагментов белка Sup35, содержащих специфические C-концевые последовательности (так называемые магические пептиды), при этом возникающие клоны  $[PSI^+]$  сохраняют фенотип  $[pin^-]$  [Derkatch et al., 1997; 2000].

Данные о молекулярной природе фактора  $[PIN^+]$  были получены в работах групп С. Либман и Дж. Вейссмана [Derkatch et al., 2001; Osherovich, Weissman, 2001]. В этих работах были идентифицированы несколько белков *S. cerevisiae*, прионизация которых может определять  $[PIN^+]$ -состояние клетки. Оказалось, что  $[PIN^+]$ -статус штаммов *S. cerevisiae*, в которых фактор  $[PIN^+]$  был впервые идентифицирован и которые использовались для его дальнейшего изучения, определяется наличием прионной формы белка Rnq1 [Derkatch et al., 2001; Osherovich, Weissman, 2001].

Белок Rnq1 подразделяют на два домена: N-терминальный (1—152 а. к.) и C-терминальный (153—405 а. к.), богатый Asn/Gln и способный к переходу в прионную конформацию [Sondheimer, Lindquist, 2000]. Какие-либо функции этого белка, не связанные с участием в прионизации eRF3, неизвестны, однако диплоиды, гомозиготные по делеции гена *RNQ1*, образуют восьми-споровые аски с частотой 1—4 % [Orlowska-Matuszewska, Wawrzycka, 2006]. Показано, что для поддержания  $[PIN^+]$  необходимо наличие интактного гена *RNQ1*, а сверхпродукция Rnq1 увеличивает частоту возникновения  $[PIN^+]$  *de novo* [Derkatch et al., 2001]. Роль  $[PIN^+]$ -фактора

могут выполнять также другие известные прионы *S. cerevisiae*, например, [URE3] [Derkatch et al., 2001; Osherovich, Weissman, 2001].

Прионная природа фактора [PIN<sup>+</sup>] была подтверждена в экспериментах по трансформации клеток дрожжей [pin<sup>-</sup>]-агрегатами белка Rnq1, полученными *in vitro*, и экстрактами клеток, несущих фактор [PIN<sup>+</sup>]. В обоих случаях эндогенные агрегаты белка Rnq1 вызывали прионизацию клеточного белка Rnq1 [Patel, Liebman, 2007].

Показано, что фенотип Pin<sup>+</sup> может возникать при сверхэкспрессии 11 генов, продукты которых участвуют в различных клеточных процессах [Derkatch et al., 2001]. Так, белки Swi1 и Cys8 связаны с регуляцией транскрипции, Yck1 и Ste18 участвуют в сигнальной трансдукции, Nup116 важен для ядерного транспорта, а Lsm4 вовлечен в процессинг мРНК. В число этих 11 генов попали и гены *RNQ1*, *URE2* и *NEW1*, кодирующие структурные белки известных прионов. Продукты других генов не охарактеризованы, но известно, что все они содержат Q- или N-богатые домены. Таким образом, Q\N-домены структурных белков различных прионов могут взаимодействовать, при этом взаимодействие может быть позитивным и приводить к сборке одного приона на матрице другого, а может быть и негативным. Например, фактор [PSI<sup>+</sup>] ингибирует возникновение фактора [URE3] при сверхэкспрессии *URE2* [Bradley et al., 2002; Derkatch et al., 2004]. Сверхпродукция белка Rnq1Δ100, у которого делетирован N-терминальный неприонный домен, приводит к элиминации факторов [PSI<sup>+</sup>], [URE3] и агрегатов polyQ в штаммах [PIN<sup>+</sup>] [Kurahashi et al., 2008]. Белок Rnq1Δ100 способен как включаться в агрегаты, образованные полноразмерным белком Rnq1, так и агрегировать сам по себе. При этом в штаммах с прионной формой белка Rnq1Δ100 индукция фактора [PSI<sup>+</sup>] приводит к потере фактора [Rnq1Δ100<sup>+</sup>] [Kurahashi et al., 2009].

В работе И. Л. Деркач с соавторами была показана колокализация *in vivo* агрегатов [PIN<sup>+</sup>] с образующимися агрегатами [PSI<sup>+</sup>]. Эти данные подтверждают «модель затравки» (seeding model), в соответствии с которой можно говорить, что [PIN<sup>+</sup>] служит матрицей, или затравкой («seed»), на которой начинают собираться агрегаты [PSI<sup>+</sup>] [Derkatch et al., 2004]. Для сборки прионных агрегатов Sup35 требуется не только физическое сближение мономеров за счет присоединения к затравке, но и изменение их изоформы. С этим положением согласуются данные по замене C-домена белка Sup35 на один из

ферментов биосинтеза пуринов — Ade2, построенного из идентичных субъединиц [Борхсениус и др., 2002]. Продукция химерного белка Sup35NM-Ade2 в штаммах [PIN<sup>+</sup>] стимулирует нонсенс-супрессию, которая связана с повышенной эффективностью возникновения [PSI<sup>+</sup>]-подобного фактора. В то же время в штаммах [pin<sup>-</sup>] белок Sup35NM-Ade2 также образует агрегаты, по-видимому, за счет взаимодействия последовательностей Ade2, но эти агрегаты не являются прионными и не вызывают индукцию фактора [PSI<sup>+</sup>] [Там же].

### 21.7. ФАКТОРЫ [ISP<sup>+</sup>], [SWI<sup>+</sup>], [MOT3<sup>+</sup>] и [OCT<sup>+</sup>]

Целенаправленный поиск прионов и исследование факторов, предположительно имеющих прионную природу, привели к открытию в начале XXI в. ряда новых белков дрожжей *S. cerevisiae*, способных к прионному превращению. Первым в этом ряду был фактор [ISP<sup>+</sup>], присутствие которого в клетке снижает эффективность нонсенс-супрессии у мутантов по гену *SUP35*. Фактор [ISP<sup>+</sup>] обратимо изгоняется при инкубации на среде с ГГХ, проявление этого детерминанта доминантно при скрещивании штаммов [ISP<sup>+</sup>] со штаммами [isp<sup>-</sup>]. [ISP<sup>+</sup>] проявляет нехромосомный характер наследования. Отсутствие шаперона Hsp104, так же как и его сверхпродукция, не влияет на проявление и поддержание [ISP<sup>+</sup>] [Рогоза и др., 2009]. Структурный ген фактора [ISP<sup>+</sup>] — *SFP1* кодирует транскрипционный фактор, участвующий в контроле экспрессии рибосомных генов, определяющий размер дрожжевой клетки и ее готовность к митозу [Marion et al., 2004; Xu, Norris, 1998; Cipollina et al., 2005]. Сверхэкспрессия гена *SFP1* индуцирует появление [ISP<sup>+</sup>], делеция гена *SFP1* приводит к потере этого фактора [Рогоза и др., 2009; Rogoza et al., 2010].

Фактор [SWI<sup>+</sup>] — это прионная форма белка Swi1, входящего в эволюционно консервативный АТФ-зависимый хроматинремодулирующий комплекс SWI/SNF, участвующий в транскрипционной регуляции экспрессии 6 % генов дрожжей *S. cerevisiae*. N-концевая область белка Swi1 обогащена глутамином и аспарагином и необходима для поддержания фактора [SWI<sup>+</sup>]. Белок Swi1 агрегирует в клетках [SWI<sup>+</sup>], при этом наблюдается частичная инактивация комплекса SWI/SNF. Фактор [SWI<sup>+</sup>] изгоняется при инкубации на среде с ГГХ или делецией гена *HSP104*. Сверхэкспрессия гена *HSP104* не влияет

на стабильность фактора  $[SWI^+]$ . Фактор  $[SWI^+]$  доминантен и способен передаваться цитоплазматически [Du *et al.*, 2008]. Позднее была показана способность Swi1 образовывать амилоидные агрегаты в цитоплазме клеток дрожжей [Alberti *et al.*, 2009].

Фактор  $[MOT3^+]$  обнаружен в процессе поиска дрожжевых белков, способных к прионизации [Ibid]. Белок Mot3p — это транскрипционный фактор, участвующий в регуляции скрещивания, метаболизма углерода и стресс-ответа [Grishin *et al.*, 1998]. В аэробных условиях он подавляет экспрессию генов, отвечающих за рост в анаэробных условиях, в частности, *DANI*. Прионный домен белка Mot3, слитый с желтым флуоресцирующим белком EYFP, образует видимые агрегаты. Прионный домен белка Mot3 образует *in vitro* амилоидные агрегаты, устойчивые к 2% SDS. Фактор  $[MOT3^+]$  наследуется доминантно, изгоняется при инкубации на среде с ГГХ, его стабильность зависит от шаперона Hsp104 [Alberti *et al.*, 2009].

Фактор  $[OCT^+]$  — прионная форма белка Cus8, входящего в состав транскрипционного регуляторного комплекса Cus8-Tup1, контролирующего экспрессию более 7% генов дрожжей *S. cerevisiae*. Белок Cus8 был выявлен в скринин-

ге белков, сверхпродукция которых повышает частоту возникновения фактора  $[PSI^+]$  *de novo*. Сверхпродукция прионного С-терминального домена (а. к. 465—966) белка Cus8 приводит к появлению фактора  $[OCT^+]$ . Фактор  $[OCT^+]$  наследуется доминантно, передается при цитодукции, изгоняется при инкубации на среде с ГГХ и инактивации белка Hsp104. Сверхэкспрессия гена *HSP104* не влияет на стабильность фактора  $[OCT^+]$ . В клетках  $[OCT^+]$  химерный белок Cus8-YFP образует агрегаты как в цитоплазме, так и в ядре [Patel *et al.*, 2009].

### 21.8. ФАКТОР $[HET-s]$ МИЦЕЛИАЛЬНОГО ГРИБА *PODOSPORA ANSERINA*

Фактор  $[Het-s]$  — это еще один пример эпигенетического изменения, обусловленного прионной конверсией, которое стабильно наследуется. Слияние гиф грибов, принадлежащих к двум разным мицелиям, приводит к образованию гетерокариона. Однако чаще всего этот процесс заканчивается гибелью образовавшейся гетероядерной клетки из-за различий между двумя мицелиями по аллелям генов несовместимости (рис. 21.4). У гриба-аскомицета *Podospora anserina* известно девять локусов *het* (от *heterokaryon*

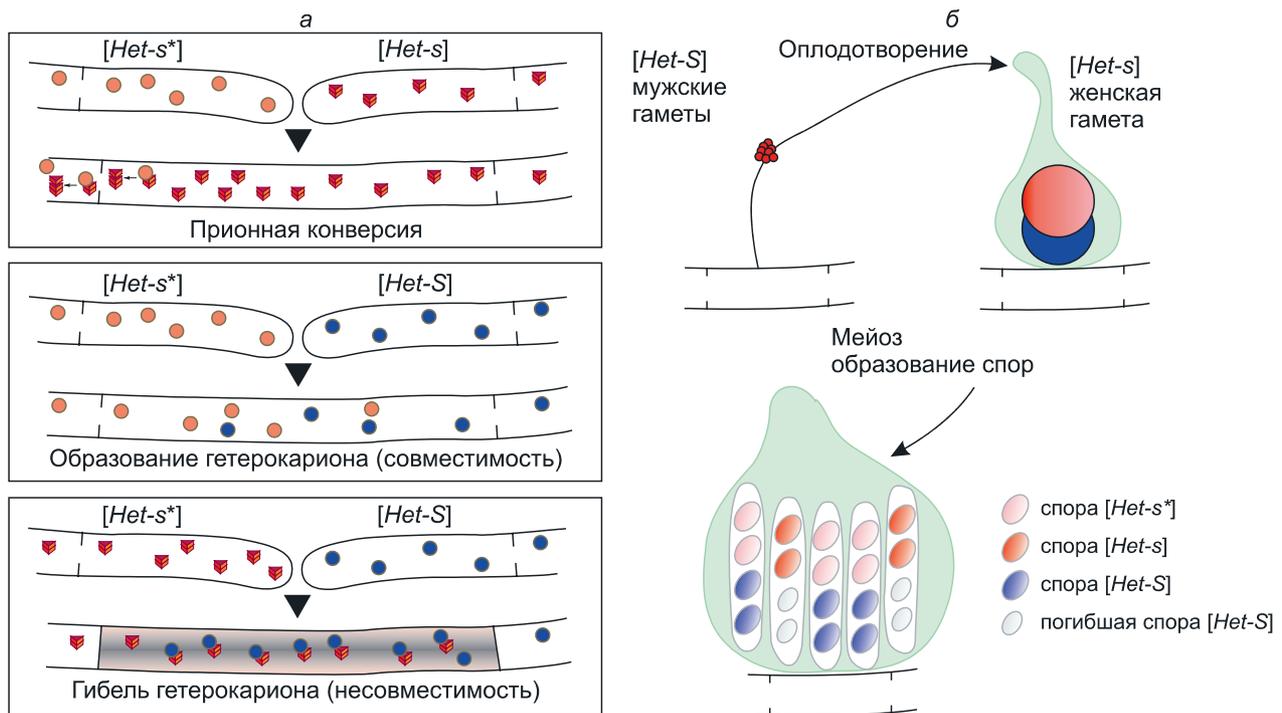


Рис. 21.4. Система несовместимости  $[Het-s]/[Het-S]$  [Saure, 2011].

а — гетерокарион, образующийся в результате слияния мицелиев  $[Het-s]$  и  $[Het-S]$ , погибает; б — прион  $[Het-s]$  способен передаваться при половом размножении.

formation), контролирующих вегетативную несовместимость. Один из них — локус *het-s* представлен двумя аллелями (*het-s* и *het-S*). Номенклатура, принятая для обозначения аллелей гена *het-s* и конформационных состояний соответствующего белка, представлена в табл. 21.2. В штаммах [*Het-s\**] белок HET-s находится в нативной конформации; если происходит прионизация белка HET-s, то фенотип штамма обозначают как [*Het-s*]. Штаммы [*Het-s*] несовместимы со штаммами [*Het-S*], тогда как штаммы [*Het-s\**], в которых белок HET-s находится в неприонном состоянии, могут образовывать гетерокарионы со штаммами [*Het-S*].

Мейотические сегреганты, полученные от скрещивания штаммов [*Het-S*] и [*Het-s*], могут быть двух фенотипов: два потомка имеют фенотип [*Het-S*], а два других — фенотип [*Het-s\**], который не дает реакции несовместимости ни со штаммом [*Het-S*], ни с [*Het-s*]. Таким образом, продукт аллели *het-S* «излечивает» клетки от фенотипа [*Het-s*]. Фенотип [*Het-s\**] стабильно поддерживается во время вегетативного роста, но может с низкой частотой спонтанно становиться [*Het-s*] (обратимое излечение). Эта фенотипическая конверсия происходит во всех случаях после слияния гиф и смешивания цитоплазмы со штаммом [*Het-s*]. При этом фенотип [*Het-s*] доминантен и не зависит от переноса ядер. Скрещивания между [*Het-s*] и [*Het-s\**] дают единообразное потомство [*Het-s*] в том случае, когда штамм [*Het-s*] является женским партнером. Если женским партнером является [*Het-s\**], то потомки в основном имеют фенотип [*Het-s\**]. Таким образом, детерминант [*Het-s*] ведет себя как менделевски наследуемый цитоплазматический фактор (по [Coustou et al., 1997; Wickner et al., 2004]).

Таблица 21.2

**Обозначения, принятые для компонентов системы вегетативной несовместимости *het-s***

<i>het-S</i>	Аллель <i>het-S</i>
<i>het-s</i>	Аллель <i>het-s</i>
HET-S	Белок, кодируемый аллелью <i>het-S</i>
HET-s	Белок, кодируемый аллелью <i>het-s</i>
[ <i>Het-S</i> ]	Фенотип штамма с аллелью <i>het-S</i> в хромосоме
[ <i>Het-s*</i> ]	Фенотип штамма с аллелью <i>het-s</i> в хромосоме и белком HET-s в неприонной конформации
[ <i>Het-s</i> ]	Фенотип штамма с аллелью <i>het-s</i> и белком HET-s в прионной конформации, а также обозначение соответствующего приона

Для фактора [*Het-s*] характерен ряд свойств, сходных для многих прионов: (1) для превращения [*Het-s\**] в [*Het-s*] необходима аллель *het-s* (на фоне делеции гена *het-s* фенотип [*Het-s*] не может поддерживаться); (2) сверхэкспрессия гена *het-s* увеличивает частоту индукции фенотипа [*Het-s*]; (3) превращение [*Het-s\**] в [*Het-s*] идет в отсутствие белкового синтеза; (4) белок HET-s имеет одинаковую электрофоретическую подвижность и содержится в одинаковом количестве как в штаммах [*Het-s\**], так и в штаммах [*Het-s*] [Coustou et al., 1997, 1999]; (5) показана способность белка HET-s образовывать амилоидоподобные агрегаты *in vivo* [Coustou-Linares et al., 2001] и *in vitro* [Dos Reis et al., 2002], при этом агрегаты, полученные *in vitro*, являются инфекционными [Maddelein et al., 2002].

В то же время детерминант [*Het-s*] отличается от дрожжевых прионов:

1) его невозможно элиминировать с помощью ГГХ при обычных условиях, однако этого можно добиться при регенерации мицелия из протопластов [Coustou et al., 1997];

2) ни сверхэкспрессия, ни делеция гена *HSP104 P. anserina* не изгоняет [*Het-s*] [Malato et al., 2007].

Еще одно важное отличие [*Het-s*] от большинства известных прионов: прионное превращение белка HET-s не приводит к его инактивации и, более того, является необходимым условием функционирования этого белка в клетке [Coustou et al., 1997].

Белок HET-s отличается от всех остальных известных прионных белков низших эукариот отсутствием участков с повышенным содержанием глутамина и аспарагина. В ходе изучения трехмерной структуры белка HET-s границы и функции доменов были определены следующим образом: N-домен (а. к. 1—217), образованный в основном  $\alpha$ -спиралями, важен для несовместимости, тогда как неструктурированный C-домен (а. к. 218—289) участвует в прионизации [Balguerie et al., 2003]. После перехода в прионную конформацию в структуре C-домена преобладают  $\beta$ -слои, образующие кор, устойчивый к протеиназе К [Balguerie et al., 2004]. Изучение фибрилл, полученных *in vitro*, показало, что HET-s (а. к. 218—289) образует левозакрученный  $\beta$ -соленоид с треугольным гидрофобным кором [Wasmer et al., 2008]. Каждый мономер содержит два несовершенных повтора 21 аминокислоты, которые, в свою очередь, образуют по 4  $\beta$ -тяжа, при этом первые три  $\beta$ -тяжа образуют кор, а четвертый выступает наружу. Сравнение данных о

структуре прионных фибрилл показало, что для дрожжевых прионов ( $[PIN^+]$ ,  $[PSI^+]$ ,  $[URE3]$ ) характерна структура  $\beta$ -серпентина, когда каждый мономер образует несколько  $\beta$ -тяжей, находящихся в одной плоскости. Такая структура позволяет варьировать размер и число  $\beta$ -тяжей, поэтому для дрожжевых прионов характерно наличие так называемых штаммов прионов, различающихся по структуре и фенотипическому проявлению. Более жесткая структура  $\beta$ -соленоида препятствует образованию разных вариантов укладки, и «штаммов» [Het-s] до сих пор обнаружено не было.

Для фибрилл HET-s (а. к. 218—289) характерна полярность, и добавление новых мономеров в условиях *in vitro* при комнатной температуре происходит только с одного конца. Механизм добавления мономера к уже имеющемуся амилоиду включает в себя присоединение неструктурированного прионного домена к поверхности фибриллы с последующим конформационным изменением и встраиванием в структуру фибриллы [Baiesi et al., 2011].

Гомологи *het-s* обнаружены у многих мицелиальных грибов, в частности, у гриба *Fusarium graminearum* найден ген *Fghet-s*. Хотя эти два рода грибов разошлись примерно 400 млн лет назад, идентичность двух белков составляет 50 %, при этом возможна межвидовая передача прионного состояния [Benkemoun et al., 2011]. Прионный домен FgHET-s (а. к. 218—289) образует амилоиды *in vitro*, и эти фибриллы могут быть матрицей для полимеризации HET-s (а. к. 218—289), и наоборот. Более того, фибриллы FgHET-s, полимеризованные *in vitro*, способны инициировать прионизацию HET-s *in vivo* в клетках *P. anserina*. Важным отличием прионной формы FgHET-s (а. к. 218—289) является частичная зависимость ее стабильности от наличия шаперона Hsp104. Делеция, но не сверхэкспрессия гена *HSP104* приводит к потере прионной формы белка FgHET-s (а. к. 218—289) в клетках *P. anserina* [Benkemoun et al., 2011].

Белок HET-s (а. к. 218—289) способен прионизоваться и при экспрессии его структурного гена в клетках дрожжей *S. cerevisiae*. В этом случае поддержание, но не индукция прионной конформации требует наличия белка-шаперона Hsp104 [Taneja et al., 2007].

### 21.9. ПРИОНЫ И ПАМЯТЬ — БЕЛОК СРЕВ APLYSIA

Белки семейства СРЕВ обнаружены в разных типах тканей животных, их основная функция —

регуляция трансляции специфических мРНК. Связывание этих белков с U-богатыми цитоплазматическими сигналами полиаденилирования (cytosolic polyadenylation element — СРЕ) в 3'-нетранслируемых областях мРНК стимулирует полиаденилирование этих мРНК [Richter, 2007]. Нейрон-специфическая форма СРЕВ синтезируется в пресинаптических терминалях моллюска *Aplysia*, где ее активация приводит к синаптической стимуляции. Активированная форма СРЕВ стимулирует элонгацию поли(А)последовательностей СРЕ-содержащих мРНК, кодирующих структурные и регуляторные белки, обеспечивающие рост синапсов. Для активации необходима мультимеризация белка СРЕВ, повышающая его стабильность. Нейрональная форма СРЕВ отличается от других клеточных форм наличием глутамин-богатого N-терминального участка, сходного с дрожжевыми прионными доменами [Si et al., 2003]. Усиленный синтез белка СРЕВ в нейронах *Aplysia* приводит к образованию мультимеров амилоидной природы. Конверсия в мультимеры стимулируется нейротрансмиттерами, в частности серотонином, а блокирование конверсии с помощью специфических антител приводит к нарушению проведения сигнала в синапсах. Более того, гомолог СРЕВ дрозофилы — белок Orb2 необходим для формирования нормального поведения ухаживания у самцов. У белка Orb2, так же как и у СРЕВ *Aplysia*, есть N-концевая глутаминбогатая последовательность, делеция которой нарушает формирование долговременной памяти, что указывает на важную физиологическую роль этой последовательности [Hafer et al., 2011].

Синтез СРЕВ, слитого с GFP, приводил к образованию видимых агрегатов в нейронах (рис. 21.5), делеция N-домена белка СРЕВ подавляла эту способность. Специфические антитела к агрегированной форме СРЕВ выявили ее наличие в нервной ткани. Для мультимеризации в нейронах нужен полноразмерный белок СРЕВ, прионный домен СРЕВ сам по себе агрегаты в нейронах не образует. Мышиный СРЕВ не имеет N-терминального прионного домена и не образует агрегатов, если его экспрессировать в нейронах *Aplysia*. Если пришить к белку СРЕВ мыши прионный домен белка СРЕВ *Aplysia*, то такой химерный белок агрегирует в нейронах *Aplysia*, если же к нему пришить последовательность полиQ — не агрегирует. Таким образом, для прионизации белка СРЕВ необходимо специфическое взаимодействие между его N- и C-доменами [Si et al., 2010].

В дрожжах белок СРЕВ может существовать в двух формах: активированной и неактивной. Активированная форма СРЕВ стимулирует трансляцию репортерной мРНК, у которой есть специфический сигнал. Эта форма СРЕВ представляет собой комплекс с РНК, больший по размерам, чем неактивная форма, при этом возможно формирование различающихся по активности форм — вариантов прионов. Эти прионные варианты стабильно наследуются в ряду поколений, передаются при цитодукции, доминируют в скрещивании со штаммами, не несущими приона. Предполагаемый прионный домен СРЕВ имеет в длину 128 а. к., он способен образовывать агрегаты *in vitro*, эти агрегаты связывали тиофлавин Т, подобно другим амилоидам и вызывали при белковой трансформации агрегацию СРЕВ *in vivo* [Heinrich, Lindquist, 2011].

#### 21.10. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ И НЕИНФЕКЦИОННЫХ АМИЛОИДОВ. ПРИОННЫЕ СЕТИ

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что инфекционные и неинфекционные амилоиды могут взаимодействовать и наличие амилоидных полимеров одного белка может инициировать прионогенез другого. Неинфекционные амилоиды, в отличие от прионов, не фрагментируются и, вследствие этого, не наследуются. Однако они могут способствовать индукции прионов и, таким образом, вовлекаются в регуляцию эпигенетических событий. Например, пролонгированная полиглутаминовая последовательность белка Хангтигина формирует неинфекционные амилоидные полимеры в дрожжевой клетке, что значительно повышает частоты индукции приона  $[PSI^+]$  [Derkatch et al., 2004]. В присутствии дрожжевого приона  $[PIN^+]$  возрастает частота индукции  $[PSI^+]$  и  $[URE3]$ , а наличие в клетке  $[PSI^+]$  или  $[URE3]$  усиливает эффективность спонтанного возникновения *de novo*  $[PIN^+]$  [Derkatch et al., 2001]. При этом  $[PSI^+]$  или  $[URE3]$  являются антагонистами по отношению друг к другу, что выражается в повышении частоты элиминации одного из сосуществующих прионов [Schwimmer, Masison, 2002]. Следует упомянуть о том, что некоторые варианты  $[PIN^+]$  оказывают дестабилизирующее воздействие на слабые варианты  $[PSI^+]$  (по [Derkatch, Liebman, 2007]). Взаимодействие дрожжевых прионов может быть связано со сходством их первичной структуры, а именно с наличием Q/N-обогащенных последовательностей,

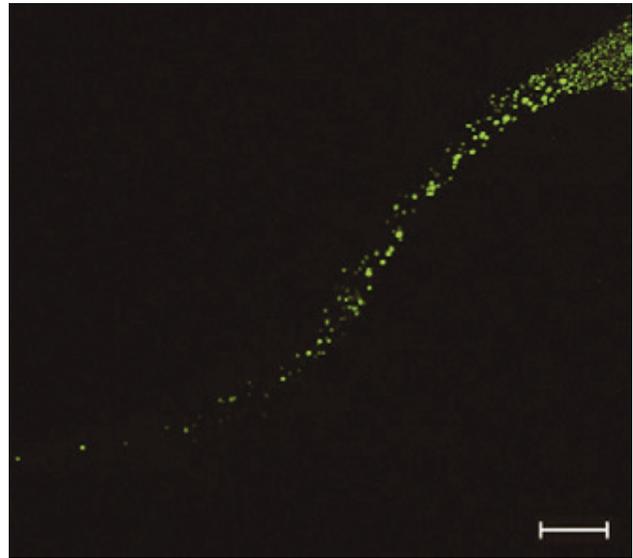


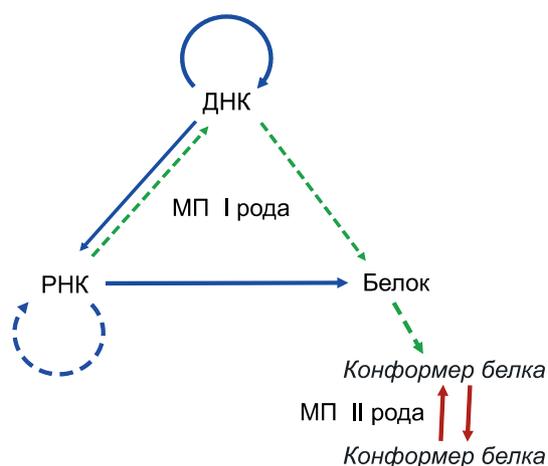
Рис. 21.5. Агрегация белка СРЕВ, слитого с белком GFP, в нейронах улитки *Aplysia* [Si et al., 2010].

которые и формируют амилоидные полимеры. В работе И. Л. Деркач было выявлено 11 белков, сверхпродукция которых повышала частоту индукции  $[PSI^+]$  [Derkatch et al., 2001]. Большинство из них были обогащены Q/N-последовательностями. Можно предположить, что Q/N-обогащенные прионы, такие как  $[PIN^+]$ , связывают сходную по структуре последовательность Sup35, что способствует физическому сближению мономеров, последующему изменению их конформации и, как следствие, индукции  $[PSI^+]$ . Есть основания полагать, что взаимодействующие друг с другом инфекционные, а также инфекционные и неинфекционные амилоиды объединяются в так называемые «прионные сети», хотя функциональная роль такого рода взаимодействий остается неясной.

Сходные взаимодействия отмечены и для амилоидных белков млекопитающих. В частности, PrP входит в состав амилоидных образований, которые выявляются в головном мозге в случаях болезней Альцгеймера и Паркинсона [Kovacs et al., 2002]. Более того, PrP в прионной изоформе инициирует агрегацию пептида A $\beta$ , образующего амилоиды при болезни Альцгеймера [Schwarze-Eicker et al., 2005]. Агрегация A $\beta$ , а также  $\alpha$ -синуклеина вызывает гиперфосфорилирование и, как следствие, олигомеризацию пептида tau, что приводит к развитию нейродегенерации [Rank et al., 2002; Giasson et al., 2003]. Агрегаты tau, в свою очередь, индуцируют образование амилоидных включений  $\alpha$ -синуклеина [Giasson et al., 2003]. Наиболее полно

охарактеризованы взаимодействия PrP и A $\beta$ . Недавно были опубликованы данные, согласно которым белок PrP, заякоренный на мембране нейронов, является рецептором для патогенных олигомеров A $\beta$  [Lauren et al., 2009]. Парадоксально, но факт — белок PrP, конформационные изменения которого вызывают прионные заболевания, в нормальной клеточной изоформе может быть вовлечен в патогенез болезни Альцгеймера. Более того, показано, что олигомеры A $\beta$  индуцируют болезнетворную агрегацию PrP, так же как прионные полимеры PrP инкорпорируют пептид A $\beta$  и способствуют его агрегации [Morales et al., 2010]. Важно отметить, что физическое связывание PrP и A $\beta$  отмечается лишь в том случае, когда один из этих двух белков представлен в виде амилоидных олигомеров, мономеры PrP и A $\beta$  друг с другом не взаимодействуют [Freir et al., 2011]. Исходя из этих данных, можно заключить, что взаимодействие провоцируется конформационным изменением одного из партнеров.

Далеко не всегда наличие амилоидных полимеров одного белка провоцирует прионизацию другого белка. По всей видимости, для этого необходимо определенное структурное сходство амилоидогенных последовательностей. Вместе с тем, амилоидные полимеры разных белков могут демонстрировать неспецифическое связывание, которое объясняется случайными взаимодействиями последовательностей, формирующих неупорядоченные  $\beta$ -структуры. Так, при одновре-



**Рис. 21.6.** Модификация Центральной Догмы молекулярной биологии. Кольцевые стрелки — репликация, прямые — транскрипция и трансляция; сплошные линии — типичные, штрих — нетипичные клеточные процессы [по Crick, 1970 с модификациями]. МП — матричные процессы.

менной продукции в дрожжевой клетке амилоидного белка транстиретаина млекопитающих и прионного домена белка Sup35 в ряде случаев наблюдали колокализацию агрегатов [Derkatch et al., 2004].

Как можно видеть из представленных данных, в большинстве случаев прионизация или формирование неинфекционных амилоидов приводят к негативным последствиям. Вместе с тем, как уже было отмечено, прионная изоформа белка СРЕВ необходима для формирования долговременной памяти у *Aplysia*, а дрожжевой прион [ISP+] (прионная изоформа белка Sfp1) способствует повышению темпов роста дрожжей и их устойчивости к антибиотикам, по крайней мере, на определенном генетическом фоне. Таким образом, нельзя говорить о роли прионов или прионизации вообще, а необходимо рассматривать конкретные примеры. Можно допустить, что в ходе эволюции прионная конверсия, как и в большинстве случаев доминантные мутации, чаще всего отмечается отбором, но иногда может приводить к возникновению адаптивных изменений.

#### 21.11. РАСШИРЕНИЕ МАТРИЧНОГО ПРИНЦИПА. ЦЕНТРАЛЬНАЯ ДОГМА МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ И КОНФОРМАЦИОННЫЕ МАТРИЦЫ

Современные представления о механизмах наследственности и изменчивости наиболее адекватно отражает матричный принцип, восходящий к идее Н. К. Кольцова о воспроизведении хромосом [Кольцов, 1936] и позже нашедший воплощение в Центральной Догме молекулярной биологии Ф. Крика [Crick, 1958, 1970]. При таком понимании Центральной Догмы (сравните с ее распространенной и неверной интерпретацией как путей переноса информации в клетке) она четко отображает воспроизведение генетического материала и экспрессию генов. При этом существенно, что Центральная Догма оперирует с матрицами последовательности, когда чередование элементов исходного полимера (матрицы) определяет чередование элементов дочернего полимера: полидезоксирибонуклеотидов при репликации ДНК, рибонуклеотидов при транскрипции и аминокислотных остатков при трансляции. Эти матричные процессы мы предлагаем назвать матричными процессами I рода. Вместе с тем, явления, которым посвящена настоящая глава, требуют рассматривать и матричные процессы II рода (рис. 21.6) [Инге-Вечтомов, 2003].

Их существование основано на так называемых конформационных, или пространственных, матрицах, когда пространственная укладка полипептидной цепи индуцирует аналогичную укладку вновь синтезируемых гомологичных (и не только гомологичных) полипептидных цепей, как мы показали ранее.

Важно, что существование конформационных матриц подразумевает возможность пространственной изменчивости белков без изменения их первичной структуры. Изменяется только конформация, которая далее воспроизводится в ходе матричных процессов II рода.

Для матричных процессов I рода характерны некоторые общие свойства. Это три этапа: инициация, элонгация (копирование), терминация. Кроме того, этим матричным процессам свойственны неоднозначность (ошибки, употребляя более антропоморфный термин) и возможность коррекции или репарации. Баланс этих двух последних свойств определяет оптимальный уровень неоднозначности матричных процессов I рода и тем самым задает уровень наследственной и модификационной изменчивости, поддерживаемый в процессе эволюции на постоянном уровне, характерном для различных таксонов.

Матричные процессы II рода изучены значительно хуже. Поэтому подобные обобщения для них были бы преждевременными. Тем не менее, очевидно, что исследование конформационных матриц — это путь к более глубокому пониманию белок-белковых взаимодействий, воспроизведения надмолекулярных структур и трехмерной организации клетки. При этом следует учитывать, что МП I и II рода взаимодействуют. Эти взаимодействия практически еще не изучены. В табл. 21.1 отмечены (\*) гены дрожжей, продукты, которых способны к прионизации и участвуют в регуляции МП I рода.

Часть данных, представленных в настоящем обзоре, была получена в ходе выполнения следующих проектов: Программа президиума РАН «Фундаментальные науки медицине»; проект «Поиск белков, контролирующих амилоидогенез при болезни Альцгеймера»; грант РФФИ 10-04-00395-а «Идентификация нового дрожжевого прионоподобного фактора [NSI<sup>T</sup>]; грант Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ НШ-5345.2012.4 «Роль организации и экспрессии генетического материала в наследственной и ненаследственной изменчивости»; ФЦП Научные и научно-педагогические кадры инновационной России «Изучение молекулярных механизмов нейродегенеративных заболеваний

человека и животных с использованием модельного организма дрожжей-сахарометов».

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Борхсенус А. С., Саснаускас К., Гедвилайте А., Инге-Вечтомов С. Г.* Химерные прионы дрожжей с нестабильным наследованием // *Генетика*. 2002. Т. 38. С. 300—305.
- Инге-Вечтомов С. Г.* Матричный принцип в биологии // *Экологическая генетика*. 2003. Т. 1, спец. вып. С. 6—15.
- Кольцов Н. К.* Наследственные молекулы // *Организация клетки*. М.; Л.: Гос. изд. биол. и мед., 1936. С. 585—620.
- Конюхов Б. В., Платонов Е. С.* Геномный импринтинг у млекопитающих // *Генетика*. 2001. Т. 37. С. 5—17.
- Рогоза Т. М., Викторовская О. В., Родионова С. А., Иванов М. С., Волков К. В., Миронова Л. Н.* Поиск генов, влияющих на поддержание антисупрессорного прионоподобного детерминанта [ISP<sup>T</sup>] у дрожжей с помощью инсерционной библиотеки генов // *Молекулярная биология*. 2009. Т. 43. С. 392—399.
- Чураев Р. Н.* Гипотеза об эпигенезе // *Исследования по математической генетике / ИЦиГ СО АН СССР*. Новосибирск, 1975. С. 77—94.
- Чураев Р. Н.* Контуры неканонической теории наследственности: от генов к эпигенам // *Журнал общей биологии*. 2005. Т. 66, № 2. С. 99—122.
- Чураев Р. Н., Ратнер В. А.* Моделирование динамики систем управления развитием λ-фага // *Исследования по математической генетике / ИЦиГ СО АН СССР*. Новосибирск, 1975. С. 5—66.
- Allis C. D., Jenuwein T., Reinberg D., Caparros M.-L.* Epigenetics. N. Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2007. (Русский перевод: Эпигенетика. М.: Техносфера, 2010. 496 с.)
- Aguzzi A., Polyimenidou M.* Mammalian prion biology: one century of evolving concepts // *Cell*. 2004. Vol. 116. P. 313—327.
- Aguzzi A., Baumann F., Bremer J.* The prion's elusive reason for being // *Annu. Rev. Neurosci.* 2008. Vol. 31. P. 439—477.
- Alberti S., Halfmann R., King O., Kapila A., Lindquist S.* A systematic survey identifies prions and illuminates sequence features of prionogenic proteins // *Cell*. 2009. Vol. 137. P. 146—158.
- Alper T., Cramp W. A., Haig D. A., Clarke M. C.* Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid? // *Nature*. 1967. Vol. 214. P. 764.
- Baiesi M., Seno F., Trovato A.* Fibril elongation mechanisms of HET-s prion-forming domain: topological evidence for growth polarity // *Proteins*. 2011. Vol. 79. P. 3067—3081.
- Balguerie A., Dos Reis S., Ritter C., Chaignepain S., Couлары-Salin B., Forge V., Bathany K., Lascu I., Schmitter J. M., Riek R., Saube S. J.* Domain organization and structure-function relationship of the HET-s prion protein of *Podospora anserina* // *EMBO J.* 2003. Vol. 22. P. 2071—2081.
- Balguerie A., Dos Reis S., Couлары-Salin B., Chaignepain S., Sabourin M., Schmitter J. M., Saube S. J.* The sequences appended to the amyloid core region of the HET-s prion protein determine higher-order aggregate organization in vivo // *J. Cell Sci.* 2004. Vol. 117. P. 2599—2610.
- Baudin-Baillieu A., Fernandez-Bellot E., Reine F., Coissac E., Cullin C.* Conservation of the prion properties of Ure2p through evolution // *Mol. Biol. Cell*. 2003. Vol. 14. P. 3449—3458.
- Benkemoun L., Ness F., Sabaté R., Ceschin J., Breton A., Clavé C., Saube S. J.* Two structurally similar fungal prions efficiently cross-seed in vivo but form distinct polymers when coexpressed // *Mol. Microbiol.* 2011. Vol. 82. P. 1392—1405.

- Bradley M. E., Edskes H. K., Hong J. Y., Wickner R. B., Liebman S. W. Interactions among prions and prion «strains» in yeast // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002. Vol. 99. P. 16392—16399.
- Bremer J., Baumann F., Tiberi C., Wessig C., Fischer H., Schwarz P., Steele A. D., Toyka K. V., Nave K. A., Weis J., Aguzzi A. Axonal prion protein is required for peripheral myelin maintenance // Nat. Neurosci. 2010. Vol. 13. P. 310—318.
- Büeler H., Fischer M., Lang Y., Bluethmann H., Lipp H. P., DeArmond S. J., Prusiner S. B., Aguett M., Weissmann C. Normal development and behaviour of mice lacking the neuronal cell-surface PrP protein // Nature. 1992. Vol. 356. P. 577—582.
- Castilla J., Saá P., Hetz C., Soto C. In vitro generation of infectious scrapie prions // Cell. 2005. Vol. 121. P. 195—206.
- Caughey B., Raymond G. J., Ernst D., Race R. E. N-terminal truncation of the scrapie-associated form of PrP by lysosomal protease(s): implications regarding the site of conversion of PrP to the protease-resistant state // J. Virol. 1991. Vol. 65. P. 6597—6603.
- Chernoff Y. O., Derkach I. L., Inge-Vechtomo S. G. Multicopy SUP35 gene induces de-novo appearance of psi-like factors in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* // Curr. Genet. 1993. Vol. 24. P. 268—270.
- Chernoff Y. O., Lindquist S. L., Ono B., Inge-Vechtomo S. G., Liebman S. W. Role of the chaperone protein Hsp104 in propagation of the yeast prion-like factor [PSI<sup>+</sup>] // Science. 1995. Vol. 268. P. 880—884.
- Chesebro B., Race R., Wehrly K., Nishio J., Bloom M., Lechner D., Bergstrom S., Robbins K., Mayer L., Keith J., Garon C., Haase A. Identification of scrapie prion protein-specific mRNA in scrapie infected and uninfected brain // Nature. 1985. Vol. 315. P. 331—333.
- Cipollina C., Alberghina L., Porro D., Vai M. SFP1 is involved in cell size modulation in respiro-fermentative growth conditions // Yeast. 2005. Vol. 22. P. 385—399.
- Coustou V., Deleu C., Saupe S., Begueret J. The protein product of the *het-s* heterokaryon incompatibility gene of the fungus *Podospora anserina* behaves as a prion analog // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997. Vol. 94. P. 9773—9778.
- Coustou V., Deleu C., Saupe S., Begueret J. Mutational analysis of the [Het-s] prion analog of *Podospora anserina*. A short N-terminal peptide allows prion propagation // Genetics. 1999. Vol. 153. P. 1629—1640.
- Coustou-Linares V., Maddelein M. L., Bégueret J., Saupe S. J. In vivo aggregation of the HET-s prion protein of the fungus *Podospora anserina* // Mol. Microbiol. 2001. Vol. 42. P. 1325—1335.
- Cox B. S.  $\psi$ , a cytoplasmic suppressor of super-suppression in yeast // Heredity. 1965. Vol. 20. P. 505—521.
- Crapeau M., Marchal C., Cullin C., Maillet L. The cellular concentration of the yeast Ure2p prion protein affects its propagation as a prion // Mol. Biol. Cell. 2009. Vol. 20. P. 2286—2296.
- Crick H. F. C. On protein synthesis // SymP. Soc. Exptl. Biol. 1958. Vol. 12. P. 138—163.
- Crick F. Central dogma of molecular biology // Nature. 1970. Vol. 227. P. 561—563.
- Cuille J., Chelle P. L. Pathologie animale: la maladie dite de la tremblante du mouton est-elle inoculable? // C. R. Acad. Sci. 1936. Vol. 203. P. 1552—1554.
- Cuille J., Chelle P. L. Experimental transmission of trembling to the goat // C. R. Seances Acad. Sci. 1939. Vol. 208. P. 1058—1060.
- Derkatch I. L., Liebman S. W. Prion-prion interactions // Prion. 2007. Vol. 1. P. 161—169.
- Derkatch I. L., Chernoff Y. O., Kushnirov V. V., Inge-Vechtomo S. G., Liebman S. W. Genesis and variability of [PSI<sup>+</sup>] prion factors in *Saccharomyces cerevisiae* // Genetics. 1996. Vol. 144. P. 1375—1386.
- Derkatch I. L., Bradley M. E., Zhou P., Chernoff Y. O., Liebman S. W. Genetic and environmental factors affecting the *de novo* appearance of the [PSI<sup>+</sup>] prion in *Saccharomyces cerevisiae* // Genetics. 1997. Vol. 147. P. 507—519.
- Derkatch I. L., Bradley M. E., Masse S., Zadorsky S. P., Polozkov G. I., Inge-Vechtomo S. G., Liebman S. W. Dependence and independence of [PSI<sup>+</sup>] and [PIN<sup>+</sup>]: a two-prion system in yeast? // EMBO J. 2000. Vol. 19. P. 1942—1952.
- Derkatch I. L., Bradley M. E., Hong J. Y., Liebman S. W. Prions affect the appearance of other prions: the story of [PIN<sup>+</sup>] // Cell. 2001. Vol. 106. P. 171—182.
- Derkatch I. L., Uptain S. M., Outeiro T. F., Krishnan R., Lindquist S. L., Liebman S. W. Effects of Q/N-rich, polyQ, and non-polyQ amyloids on the *de novo* formation of the [PSI<sup>+</sup>] prion in yeast and aggregation of Sup35 *in vitro* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. Vol. 101. P. 12934—12939.
- Dos Reis S., Couлары-Salin B., Forge V., Lascu I., Bégueret J., Saupe S. J. The HET-s prion protein of the filamentous fungus *Podospora anserina* aggregates *in vitro* into amyloid-like fibrils // J. Biol. Chem. 2002. Vol. 277. P. 5703—5706.
- Drillien R., Aigle M., Lacroute F. Yeast mutants pleiotropically impaired in the regulation of the two glutamate dehydrogenases // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1973. Vol. 53. P. 367—372.
- Du Z., Park K. W., Yu H., Fan Q., Li L. Newly identified prion linked to the chromatin-remodeling factor Swi1 in *Saccharomyces cerevisiae* // Nat. Genet. 2008. Vol. 40. P. 460—465.
- Edskes H. K., Wickner R. B. Conservation of a portion of the *S. cerevisiae* Ure2p prion domain that interacts with the full-length protein // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002. Vol. 99. P. 16384—16391.
- Edskes H. K., Gray V. T., Wickner R. B. The [URE3] prion is an aggregated form of Ure2p that can be cured by overexpression of Ure2p fragments // Ibid. 1999. Vol. 96. P. 1498—1503.
- Fernandez-Bellot E., Guillemet E., Baudin-Baillieu A., Gaumer S., Komar A. A., Cullin C. Characterization of the interaction domains of Ure2p, a prion-like protein of yeast // Biochem. J. 1999. Vol. 338. P. 403—407.
- Freir D. B., Nicoll A. J., Klyubin I., Panico S., Mc Donald J. M., Risse E., Asante E. A., Farrow M. A., Sessions R. B., Sajib H. R., Clarke A. R., Rowan M. J., Walsh D. M., Collinge J. Interaction between prion protein and toxic amyloid  $\beta$  assemblies can be therapeutically targeted at multiple sites // Nat. Commun. 2011. Vol. 2. P. 336.
- Frolova L., Le Goff X., Rasmussen H. H., Cheperegin S., Druegon G., Kress M., Arman I., Haenni A. L., Celis J. E., Philippe M., Justesen J., Kisselev L. A highly conserved eukaryotic protein family possessing properties of polypeptide chain release factor // Nature. 1994. Vol. 372. P. 701—703.
- Gajdusek D. C., Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea: the endemic occurrence of 'kuru' in the native population // N. Engl. J. Med. 1957. Vol. 257. P. 974—978.
- Gajdusek D. C., Gibbs C. J., Alpers M. Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees // Nature. 1966. Vol. 209. P. 794—796.
- Giasson B. I., Forman M. S., Higuchi M., Golbe L. I., Graves C. L., Kotzbauer P. T., Trojanowski J. Q., Lee V. M. Initiation and synergistic fibrillization of tau and alpha-synuclein // Science. 2003. Vol. 300. P. 636—640.
- Gibbs C. J. Jr, Gajdusek D. C., Asher D. M., Alpers M. P., Beck E., Daniel P. M., Matthews W. B. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee // Science. 1968. Vol. 161. P. 288—389.
- Gilks N., Kedersha N., Ayodele M., Shen L., Stoeklin G., Dember L. M., Anderson P. Stress granule assembly is mediated by prion-like aggregation of TIA-1 // Mol. Biol. Cell. 2004. Vol. 15. P. 5383—5398.

- Griffith J. S. Self-replication and scrapie // *Nature*. 1967. Vol. 215. P. 1043—1044.
- Grishin A. V., Rothenberg M., Downs M. A., Blumer K. J. Mot3, a Zn finger transcription factor that modulates gene expression and attenuates mating pheromone signaling in *Saccharomyces cerevisiae* // *Genetics*. 1998. Vol. 149. P. 879—892.
- Hafer N., Xu S., Bhat K. M., Schedl P. The Drosophila CPEB protein Orb2 has a novel expression pattern and is important for asymmetric cell division and nervous system function // *Genetics*. 2011. Vol. 189. P. 907—921.
- Heikenwalder M., Julius C., Aguzzi A. Prions and peripheral nerves: a deadly rendezvous // *J. Neurosci. Res.* 2007. Vol. 85. P. 2714—2725.
- Heinrich S. U., Lindquist S. Protein-only mechanism induces self-perpetuating changes in the activity of neuronal Aplysia cytoplasmic polyadenylation element binding protein (CPEB) // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. Vol. 108. P. 2999—3004.
- King C. Y., Diaz-Avalos R. Protein-only transmission of three yeast prion strains // *Nature*. 2004. Vol. 428. P. 319—323.
- Kovacs G. G., Zerbi P., Voigtländer T., Strohschneider M., Trabattoni G., Hainfellner J. A., Budka H. The prion protein in human neurodegenerative disorders // *Neurosci. Lett.* 2002. Vol. 329. P. 269—272.
- Kurahashi H., Ishiwata M., Shibata S., Nakamura Y. A regulatory role of the Rnq1 nonprion domain for prion propagation and polyglutamine aggregates // *Mol. Cell. Biol.* 2008. Vol. 28. P. 3313—3323.
- Kurahashi H., Shibata S., Ishiwata M., Nakamura Y. Selfish prion of Rnq1 mutant in yeast // *Genes Cells*. 2009. Vol. 14. P. 659—668.
- Kushnirov V. V., Ter-Avanasyan M. D. Structure and replication of yeast prions // *Cell*. 1998. Vol. 94. P. 13—16.
- Kushnirov V. V., Ter-Avanasyan M. D., Telckov M. V., Surguchov A. P., Smirnov V. N., Inge-Vechtomov S. G. Nucleotide sequence of the SUP2 (SUP35) gene of *Saccharomyces cerevisiae* // *Gene*. 1988. Vol. 66. P. 45—54.
- Lacroute F. Non-Mendelian mutation allowing ureidosuccinic acid uptake in yeast // *J. Bacteriol.* 1971. Vol. 106. P. 519—522.
- Laurén J., Gimbel D. A., Nygaard H. B., Gilbert J. W., Strittmatter S. M. Cellular prion protein mediates impairment of synaptic plasticity by amyloid-beta oligomers // *Nature*. 2009. Vol. 457. P. 1128—1132.
- Liebman S. W., Sherman F. Extrachromosomal *psi*<sup>+</sup> determinant suppresses nonsense mutations in yeast // *J. Bacteriol.* 1979. Vol. 139. P. 1068—1071.
- Maddelain M. L., Dos Reis S., Duvezin-Caubet S., Coulary-Salin B., Saupe S. J. Amyloid aggregates of the HET-s prion protein are infectious // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. Vol. 99. P. 7402—7407.
- Makarava N., Kovacs G. G., Bocharova O., Savtchenko R., Alexeeva I., Budka H., Rohwer R. G., Baskakov I. V. Recombinant prion protein induces a new transmissible prion disease in wild-type animals // *Acta Neuropathol.* 2010. Vol. 119. P. 177—187.
- Malato L., Dos Reis S., Benkemoun L., Sabaté R., Saupe S. J. Role of Hsp104 in the propagation and inheritance of the [Het-s] prion // *Mol. Biol. Cell*. 2007. Vol. 18. P. 4803—4812.
- Marion R. M., Regev A., Segal E., Barash Y., Koller D., Friedman N., O'Shea E. K. Sfp1 is a stress- and nutrient-sensitive regulator of ribosomal protein gene expression // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004. V. 101. P. 14315—14322.
- Masison D. C., Wickner R. B. Prion-inducing domain of yeast Ure2p and protease resistance of Ure2p in prion-containing cells // *Science*. 1995. Vol. 270. P. 93—95.
- Masison D. C., Maddelain M. L., Wickner R. B. The prion model for [URE3] of yeast: spontaneous generation and requirements for propagation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997. Vol. 94. P. 12503—12508.
- Masison D. C., Kirkland P. A., Sharma D. Influence of Hsp70s and their regulators on yeast prion propagation // *Prion*. 2009. Vol. 3. P. 65—73.
- Mitchell A. P., Magasanik B. Three regulatory systems control production of glutamine synthetase in *Saccharomyces cerevisiae* // *Mol. Cell. Biol.* 1984. Vol. 4. P. 2767—2773.
- Morales R., Abid K., Soto C. The prion strain phenomenon: molecular basis and unprecedented features // *Biochim. Biophys. Acta*. 2007. Vol. 1772. P. 681—691.
- Morales R., Estrada L. D., Diaz-Espinoza R., Morales-Scheihing D., Jara M. C., Castilla J., Soto C. Molecular cross talk between misfolded proteins in animal models of Alzheimer's and prion diseases // *J. Neurosci.* 2010. Vol. 30. P. 4528—4535.
- Moriyama H., Edskes H. K., Wickner R. B. [URE3] prion propagation in *Saccharomyces cerevisiae*: requirement for chaperone Hsp104 and curing by overexpressed chaperone Ydj1p // *Mol. Cell. Biol.* 2000. Vol. 20. P. 8916—8922.
- Novina C. D., Sharp P. A. The RNAi revolution // *Nature*. 2004. Vol. 430. P. 161—164.
- Oesch B., Westaway D., Walchli M., Mckinley M. P., Kent S. B. H., Aebersold R., Barry R. A., Tempst P., Teplow D. B., Hod L. E., Prusiner S. B., Weissmann C. A cellular gene encodes scrapie PrP 27—30 protein // *Cell*. 1985. Vol. 40. P. 735—746.
- Orlowska-Matuszewska G., Wawrzycka D. A novel phenotype of eight spores asci in deletants of the prion-like Rnq1p in *Saccharomyces cerevisiae* // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. Vol. 340. P. 190—193.
- Osheroich L. Z., Weissman J. S. Multiple Gln/Asn-rich prion domains confer susceptibility to induction of the yeast [PSI<sup>+</sup>] prion // *Cell*. 2001. Vol. 106. P. 183—194.
- Osheroich L. Z., Cox B. S., Tuite M. F., Weissman J. S. Dissection and design of yeast prions // *PLoS Biol.* 2004. Vol. 2. P. 442—451.
- 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 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1993. Vol. 90. P. 10962—10966.
- Patel B. K., Gavin-Smyth J., Liebman S. W. The yeast global transcriptional co-repressor protein Cyc8 can propagate as a prion // *Nat. Cell Biol.* 2009. Vol. 11. P. 344—349.
- Patel B. K., Liebman S. W. «Prion-proof» for [PIN<sup>+</sup>]: infection with *in vitro*-made amyloid aggregates of Rnq1p-(132—405) induces [PIN<sup>+</sup>] // *J. Mol. Biol.* 2007. Vol. 365. P. 773—782.
- Paushkin S. V., Kushnirov V. V., Smirnov V. N., Ter-Avanasyan M. D. Propagation of the yeast prion-like [psi<sup>+</sup>] determinant is mediated by oligomerization of the SUP35-encoded polypeptide chain release factor // *EMBO J.* 1996. Vol. 15. P. 3127—3134.
- Prusiner S. B. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie // *Science*. 1982. Vol. 216. P. 136—144.
- Prusiner S. B. Prions // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998. Vol. 95. P. 13363—13383.
- Prusiner S. B. Shattuck lecture — neurodegenerative diseases and prions // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. P. 1516—1526.
- Prusiner S. B., Scott M. R. Genetics of prions // *Annu. Rev. Genet.* 1997. Vol. 31. P. 139—175.
- Prusiner S. B., McKinley M. P., Bowman K. A., Bolton D. C., Bendheim P. E., Groth D. F., Glenner G. G. Scrapie prions aggregate to form amyloid-like birefringent rods // *Cell*. 1983. Vol. 35. P. 349—358.
- Radovanovic I., Braun N., Giger O. T., Mertz K., Miele G., Prinz M., Navarro B., Aguzzi A. Truncated prion protein and Doppel are myelinotoxic in the absence of oligodendrocytic PrPc // *J. Neurosci.* 2005. Vol. 25. P. 4879—4888.
- Rank K. B., Pauley A. M., Bhattacharya K., Wang Z., Evans D. B., Fleck T. J., Johnston J. A., Sharma S. K. Direct

- interaction of soluble human recombinant tau protein with Abeta 1—42 results in tau aggregation and hyperphosphorylation by tau protein kinase II // *FEBS Lett.* 2002. Vol. 514. P. 263—268.
- Resenberger U. K., Harmeier A., Woerner A. C., Goodman J. L., Müller V., Krishnan R., Vabulas R. M., Kretzschmar H. A., Lindquist S., Hartl F. U., Multhaup G., Winklhofer K. F., Tatzelt J. The cellular prion protein mediates neurotoxic signalling of  $\beta$ -sheet-rich conformers independent of prion replication // *EMBO J.* 2011. Vol. 30. P. 2057—2070.
- Richter J. D. CPEB: A life in translation // *Trends Biochem. Sci.* 2007. Vol. 32. P. 279—285.
- Ripaud L., Maillet L., Immel-Torterotot F., Durand F., Cullin C. The [URE3] yeast prion results from protein aggregates that differ from amyloid filaments formed *in vitro* // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279. P. 50962—50968.
- Rogoza T., Goginashvili A., Rodionova S., Ivanov M., Viktorovskaya O., Rubel A., Volkov K., Mironova L. Non-Mendelian determinant [ISP<sup>+</sup>] in yeast is a nuclear-residing prion form of the global transcriptional regulator Sfp1 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. Vol. 107. P. 10573—10577.
- Saupe S. J. The [Het-s] prion of *Podospira anserina* and its role in heterokaryon incompatibility // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2011. Vol. 22. P. 460—468.
- Schwarze-Eicker K., Keyvani K., Götz N., Westaway D., Sachser N., Paulus W. Prion protein (PrP<sup>c</sup>) promotes beta-amyloid plaque formation // *Neurobiol. Aging.* 2005. Vol. 26. P. 1177—1182.
- Schwimmer C., Masison D. C. Antagonistic interactions between yeast [PSI(+)] and [URE3] prions and curing of [URE3] by Hsp70 protein chaperone Ssa1p but not by Ssa2p // *Mol. Cell Biol.* 2002. Vol. 22. P. 3590—3598.
- Serpell L. C., Sunde M., Blake C. C. The molecular basis of amyloidosis // *Cell Mol. Life Sci.* 1997. Vol. 53. P. 871—887.
- Shmerling D., Hegyi I., Fischer M., Blättler T., Brandner S., Götz J., Rulicke T., Flechsig E., Cozzio A., von Mering C., Hangartner C., Aguzzi A., Weissmann C. Expression of amino-terminally truncated PrP in the mouse leading to ataxia and specific cerebellar lesions // *Cell.* 1998. Vol. 93. P. 203—214.
- Si K., Lindquist S., Kandel E. R. A neuronal isoform of the *Aplysia* CPEB has prion-like properties // *Cell.* 2003. Vol. 115. P. 879—891.
- Si K., Choi Y. B., White-Grindley E., Majumdar A., Kandel E. R. *Aplysia* CPEB can form prion-like multimers in sensory neurons that contribute to long-term facilitation // *Cell.* 2010. Vol. 140. P. 421—435.
- Sondheimer N., Lindquist S. Rnq1: an epigenetic modifier of protein function in yeast // *Mol. Cell.* 2000. Vol. 5. P. 163—172.
- Speransky V. V., Taylor K. L., Edskes H. K., Wickner R. B., Steven A. C. Prion filament networks in [URE3] cells of *Saccharomyces cerevisiae* // *J. Cell Biol.* 2001. Vol. 153. P. 1327—1336.
- Stansfield I., Jones K. M., Kushnirov V. V., Dagkesamanskaya A. R., Poznyakovski A. I., Paushkin S. V., Nierras C. R., Cox B. S., Ter-Avanesyan M. D., Tuite M. F. The products of the SUP45 (eRF1) and SUP35 genes interact to mediate translation termination in *Saccharomyces cerevisiae* // *EMBO J.* 1995. Vol. 14. P. 4365—4373.
- Supattapone S., Bosque P., Muramoto T., Wille H., Aagaard C., Peretz D., Nguyen H. O., Heinrich C., Torchia M., Safar J., Cohen F. E., DeArmond S. J., Prusiner S. B., Scott M. Prion protein of 106 residues creates an artificial transmission barrier for prion replication in transgenic mice // *Cell.* 1999. Vol. 96. P. 869—878.
- Taneja V., Maddelerin M. L., Talarek N., Saupe S. J., Liebman S. W. A non-Q/N-rich prion domain of a foreign prion, [Het-s], can propagate as a prion in yeast // *Mol. Cell.* 2007. Vol. 27. P. 67—77.
- Taylor K. L., Cheng N., Williams R. W., Steven A. C., Wickner R. B. Prion domain initiation of amyloid formation *in vitro* from native Ure2p // *Science.* 1999. Vol. 283. P. 1339—1343.
- Telling G. C., Parchi P., DeArmond S. J., Cortelli P., Montagna P., Gabizon R., Mastrianni J., Lugaresi E., Gambetti P., Prusiner S. B. Evidence for the conformation of the pathologic isoform of the prion protein enciphering and propagating prion diversity // *Science.* 1996. Vol. 274. P. 2079—2082.
- Ter-Avanesyan M. D., Kushnirov V. V., Dagkesamanskaya A. R., Didichenko S. A., Chernoff Y. O., Inge-Vechtomo S. G., Smirnov V. N. Deletion analysis of the SUP35 gene of the yeast *Saccharomyces cerevisiae* reveals two non-overlapping functional regions in the encoded protein // *Mol. Microbiol.* 1993. Vol. 7. P. 683—692.
- Ter-Avanesyan M. D., Dagkesamanskaya A. R., Kushnirov V. V., Smirnov V. N. The SUP35 omnipotent suppressor gene is involved in the maintenance of the non-Mendelian determinant [psi<sup>+</sup>] in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* // *Genetics.* 1994. Vol. 137. P. 671—676.
- Thual C., Komar A. A., Bousset L., Fernandez-Bellot E., Cullin C., Melki R. Structural characterization of *Saccharomyces cerevisiae* prion-like protein Ure2 // *J. Biol. Chem.* 1999. Vol. 274. P. 13666—13674.
- Tobler I., Gaus S. E., Deboer T., Achermann P., Fischer M., Rulicke T., Moser M., Oesch B., McBride P. A., Manson J. C. Altered circadian activity rhythms and sleep in mice devoid of prion protein // *Nature.* 1996. Vol. 380. P. 639—642.
- Vana K., Zuber C., Nikles D., Weiss S. Novel aspects of prions, their receptor molecules, and innovative approaches for TSE therapy // *Cell Mol. Neurobiol.* 2007. Vol. 27. P. 107—128.
- Volkov K. V., Aksenova A. Y., Soom M. J., Osipov K. V., Svitin A. V., Kurischko C., Shkundina I. S., Ter-Avanesyan M. D., Inge-Vechtomo S. G., Mironova L. N. Novel non-Mendelian determinant involved in the control of translation accuracy in *Saccharomyces cerevisiae* // *Genetics.* 2002. Vol. 160. P. 25—36.
- Wasmer C., Lange A., Van Melckebeke H., Siemer A. B., Riek R., Meier B. H. Amyloid fibrils of the HET-s(218—289) prion form a beta solenoid with a triangular hydrophobic core // *Science.* 2008. Vol. 319. P. 1523—1526.
- Wegrzyn R. D., Bapat K., Newnam G. P., Zink A. D., Chernoff Y. O. Mechanism of prion loss after Hsp104 inactivation in yeast // *Mol. Cell Biol.* 2001. Vol. 21. P. 4656—4669.
- Wickner R. B. [URE3] as an altered URE2 protein: evidence for a prion analog in *Saccharomyces cerevisiae* // *Science.* 1994. Vol. 264. P. 566—569.
- Wickner R. B., Edskes H. K., Ross E. D., Pierce M. M., Baxa U., Brachmann A., Shewmaker F. Prion genetics: new rules for a new kind of gene // *Annu. Rev. Genet.* 2004. Vol. 38. P. 681—707.
- Wickner R. B., Edskes H. K., Shewmaker F., Nakayashiki T. Prions of fungi: inherited structures and biological roles // *Nat. Rev. Microbiol.* 2007. Vol. 5. P. 611—618.
- Xu Z., Norris D. The SFP1 gene product of *Saccharomyces cerevisiae* regulates G2/M transitions during the mitotic cell cycle and DNA-damage response // *Genetics.* 1998. Vol. 150. P. 1419—1428.
- Zhouravleva G., Frolova L., Le Goff X., Le Guellec R., Inge-Vechtomo S., Kisselev L., Philippe M. Termination of translation in eukaryotes is governed by two interacting polypeptide chain release factors, eRF1 and eRF3 // *EMBO J.* 1995. Vol. 14. P. 4065—4072.