

© Л. Н. Миронова

Кафедра генетики и селекции
Санкт-Петербургского государственного университета

БЕЛКОВАЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ У ДРОЖЖЕЙ

✿ В последние годы происходит быстрое развитие представлений о прионах низших эукариот (прежде всего, дрожжей) — наследственных детерминантах белковой природы. Спектр дрожжевых белков, для которых доказано существование прионной формы *in vivo*, а также фенотипическое проявление прионов, позволяют предполагать, что прионизация белков может использоваться как эпигенетический механизм, регулирующий приспособленность отдельной клетки и популяции в целом к условиям существования.

✿ **Ключевые слова:** белковая наследственность; прионы дрожжей; фенотипическая изменчивость; регуляция.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, основной уровень регуляции экспрессии генов связан с процессом транскрипции. Регуляция эффективности транскрипции обеспечивается координированной работой множества белков. Среди них есть транскрипционные факторы (это белки, непосредственно взаимодействующие с регуляторными последовательностями в ДНК и друг с другом), а также белки, от которых зависит активность и внутриклеточная локализация транскрипционных факторов (это в первую очередь, но не только, фосфокиназы и фосфатазы). Передача внеклеточного или внутриклеточного сигнала происходит обычно путем каскада событий, изменяющих структурное и функциональное состояние белков-посредников. Мутации, изменяющие свойства всех этих молекул, могут приводить к наследуемому изменению уровня экспрессии соответствующих генов. Таким образом, регуляция на уровне транскрипции находится под сложным, многоступенчатым генетическим контролем.

Вместе с тем, существенный вклад в регуляцию экспрессии генов вносят и эпигенетические механизмы. К этому способу регуляции относят модификацию ДНК (метилование) и преобразование структуры хроматина (ацетилование, метилирование и фосфорилирование гистонов) (см. обзор Bird, 2007). Принципиальное отличие между генетическим и эпигенетическим контролем состоит в том, что в последнем случае изменение уровня экспрессии гена и, возможно, фенотипа, происходит без изменения нуклеотидной последовательности какого-либо гена.

Помимо перечисленных, ставших уже классическими, представлений о механизмах эпигенетического контроля экспрессии генов, в последние годы начали формироваться представления о ранее неизвестном способе эпигенетической регуляции, в основе которого лежит прионное превращение белка. Получено много фактов, позволяющих предполагать, что этот механизм играет существенную роль в регуляции экспрессии генов, по крайней мере, у низших эукариот.

ПРИОНЫ МЛЕКОПИТАЮЩИХ И ПРИОНЫ ГРИБОВ

Прионы были найдены изначально у млекопитающих как инфекционные агенты белковой природы, являющиеся возбудителями ряда нейродегенеративных заболеваний, называемых прионными. К прионным болезням относятся скреэпи овец, коровье бешенство, болезнь Крейтцфельда–Якоба у человека и некоторые другие (см. обзор Prusiner et al., 1998). Прионные болезни являются разновидностью большой группы заболеваний, называемых амилоидозами. Наиболее известные неинфекционные нейродегенеративные амилоидозы — это болезнь Альцгеймера и болезнь Гентингтона (см. обзор Stefani a. Dobson, 2003).

Причиной инфекционных и неинфекционных амилоидозов является возникновение амилоидной формы специфического белка. Так, в случае прионных болезней это белок PrP, в случае болезни Альцгеймера — A β пептид, в случае болезни Гентингтона — гентингтин. Амилоиды — это упорядоченные

Поступила в редакцию 21.05.2010.
Принята к публикации 03.11.2010.

Таблица 1

Перечень прионов дрожжей *S. cerevisiae* (по состоянию на 01.05.2010)

Прион	Белок	Функция	Ссылка*
[PSI ⁺]	Sup35	Фактор терминации трансляции eRF3	Cox, 1965
[URE3]	Ure2	Транскрипционный фактор, регулирующий метаболизм азота	Lacroute, 1971
[PIN ⁺]	Rnq1	? (используется как матрица для перехода других белков в прионную форму)	Derkatch et al., 1997
[ISP ⁺]	Sfp1	Глобальный регулятор экспрессии генов, контролирующий биогенез рибосомы, клеточный цикл и репарацию ДНК	Volkov et al, 2002
[SWI ⁺]	Swi1	Глобальный регулятор экспрессии генов, участвующий в ремоделировании хроматина	Du et al., 2008
[OCT ⁺]	Cyc8	Глобальный регулятор экспрессии генов, участвующий в ремоделировании хроматина	Patel et al., 2009
[MCA]	Mca1	Метакаспаза, участвующая в регуляции апоптоза	Nemecek et al., 2009
[MOT3 ⁺]	Mot3	Транскрипционный фактор, репрессирующий гены биосинтеза стеролов и гены, экспрессия которых зависит от уровня кислорода	Alberti et al., 2009

* Цитируются работы, содержащие первое упоминание о прионном детерминанте; в некоторых случаях соответствующий белок идентифицирован значительно позже

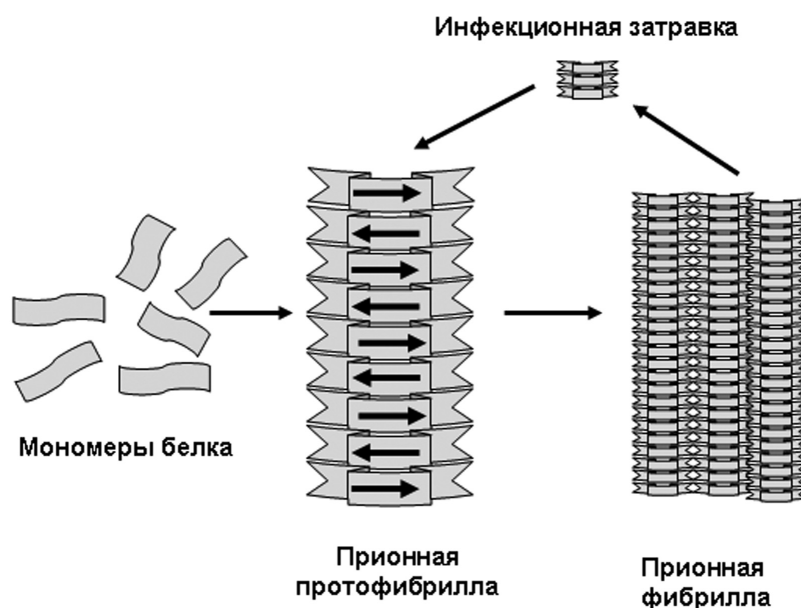


Рис. 1. Этапы прионизации гипотетического белка. Олигомеризация мономерной формы белка приводит к образованию прионных протофибрилл, характеризующихся кросс-бета-структурой. Протофибриллы формируют фибриллы. Инфекционность приона обеспечивается фрагментацией фибрилл

белковые агрегаты фибриллярной формы, образование которых обусловлено полимеризацией молекул белка, сопровождающейся их конформационной перестройкой с формированием специфической «кросс-бета» структуры (рис. 1).

Накопление амилоидной формы перечисленных белков приводит к образованию амилоидных бляшек и постепенному разрушению тканей мозга. Инфекционность прионных амилоидов связана с тем, что попадая тем или иным способом в здоровые клетки, они запускают процесс образования амилоидной формы белка PrP, играя

роль своего рода «семян», или «затравки» для формирования новых фибрилл (рис. 1).

Такие свойства показаны только для одного белка млекопитающих. Однако, феномен прионного превращения белков не ограничивается уникальными свойствами белка PrP. Способность переходить в прионную форму показана в настоящее время для нескольких белков дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* (табл. 1) и одного белка плесневого гриба-аскомицета *Podospora anserina* (см. обзоры Галкин и др., 2006; Шкундина и Тер-Аванесян, 2007; Wickner et al., 2007). В соответс-

твии с биологическими особенностями этих организмов, прионная форма белков наследуется при клеточных делениях. Таким образом, прионы можно рассматривать как наследственные детерминанты белковой природы, а само явление классифицировать как явление белковой наследственности. Следует отметить, что, помимо уже охарактеризованных прионов, у дрожжей есть много кандидатов на эту роль, вследствие этого перечень дрожжевых прионов постоянно растет, особенно в последние годы. Это обстоятельство позволяет выявлять некоторые важные закономерности и делать предположения о функциональном значении прионов, по крайней мере, для низших эукариот.

Как следует из таблицы 1, два дрожжевых приона, *[PSI⁺]* и *[URE3]* известны уже несколько десятков лет, остальные открыты значительно позже, или совсем недавно.

Что касается *[PSI⁺]* и *[URE3]*, то они были изначально описаны как цитоплазматические наследственные детерминанты, однако их физическая природа долгое время оставалась загадочной. Лишь в 1994 г., через 30 лет после обнаружения *[PSI⁺]* и через 20 лет после обнаружения *[URE3]*, Рид Викнер высказал предположение, согласно которому эти детерминанты представляют собой прионную форму белков Sup35 и Ure2 (Wickner, 1994). Это предположение было быстро доказано, и последующие годы стали годами бурного развития представлений о молекулярных механизмах прионизации белков и наследования прионов, в связи с чем появился термин «белковая наследственность» (см. обзоры Тер-Аванесян и Кушниров, 1999; Wickner et al., 1999; Wickner et al., 2008). Сейчас, по прошествии примерно 15 лет, «дрожжевая прионология» представляет собой обширную область молекулярной генетики, в которой работают десятки лабораторий.

НУЖНЫ ЛИ ДРОЖЖАМ ПРИОНЫ?

Естественно, что в ходе развития новой области генетики, исследующей прионную/белковую наследственность, вполне закономерно возник вопрос о том, что собой представляет прионизация с функциональной точки зрения. Согласно одной точке зрения, прионное превращение белка — это аномалия, связанная с нарушением нормального пути укладки белковой молекулы, а появление прионов в клетке приводит к ее «болезни», так как клетка теряет какие-то функции в результате утраты их прионизованным белком (Nakayashiki et al., 2005). Согласно другой точке зрения, возможность перехода некоторых белков в прионную форму может предоставлять адаптивные преимущества клеткам дрожжей (Миронова и др., 2008; Tyedmers et al., 2008; Halfmann et al., 2010).

Перечислим основные аргументы, используемые для обоснования негативного эффекта прионизации, и доводы, которые оспаривают эти аргументы.

1. В скринингах, направленных на обнаружение прионов *[PSI⁺]* и *[URE3]* в природных изолятах штаммов дрожжей *S. cerevisiae* и некоторых родственных им видов прионы не обнаружены (Nakayashiki et al., 2005). Известно, однако, что хотя частота возникновения прионов превышает на один-два порядка частоту спонтанных мутаций, в популяции только небольшая фракция клеток, которую сложно выявить в условиях эксперимента, может содержать прионную форму какого-то или каких-то белков. Гетерогенность клеточной популяции выгодна с адаптивной точки зрения, поскольку такие клетки могут получить селективное преимущество при специфическом изменении внешних условий, например, при изменении химического состава субстрата.
2. Известно, что дрожжевые прионы существуют в виде штаммов (см обзор Inoue, 2009). Под штаммами имеются в виду отличающиеся по конформации варианты прионных фибрилл. Разные штаммы прионов могут иметь разное фенотипическое проявление. Это может говорить об отсутствии селекции на поддержание прионной конформации. На самом деле существование штаммов прионов может доказывать как раз обратное — наличие позитивной селекции на штаммовое разнообразие прионов, поскольку такое разнообразие может обеспечивать лучшую приспособляемость популяции (Halfmann et al., 2010).
3. Прион-формирующие домены, т. е. участки белков, ответственные за их переход в прионную конформацию, имеют консервативную первичную структуру. Консервативность первичной структуры, наблюдаемая у разных видов, может быть связана с наличием каких-то, не связанных с прионизацией, функций у этих участков и, соответственно, с существованием селекции на поддержание структуры этих участков. Действительно, по крайней мере, для некоторых прион-формирующих доменов, показано наличие функций (Wickner et al., 2007). Вместе с тем, полифункциональность белковых доменов — явление нередкое и само по себе не противоречит существованию позитивной селекции, направленной на поддержание первичной структуры этих доменов.
4. Показано, что белки других видов, гомологичные прионным белкам дрожжей-сахаромицетов, не всегда образуют прионы (Wickner et al., 2007; Edskes et al., 2009). Таким образом, наличие структурного сходства не говорит о том, что оно поддерживается в эволюции ради возможности перехода белка в прионную конформацию. Возражение против этого аргумента состоит в том, что разные виды занимают разные экологические ниши, поэтому востребованность прионизации одного и того же белка у разных видов может быть разной. Кроме того, возникновение и поддержание прионов зависит от целого ряда вспомогательных белков, прежде всего, шаперонов, и различия между видами могут быть связаны с дивергенцией этих белков.

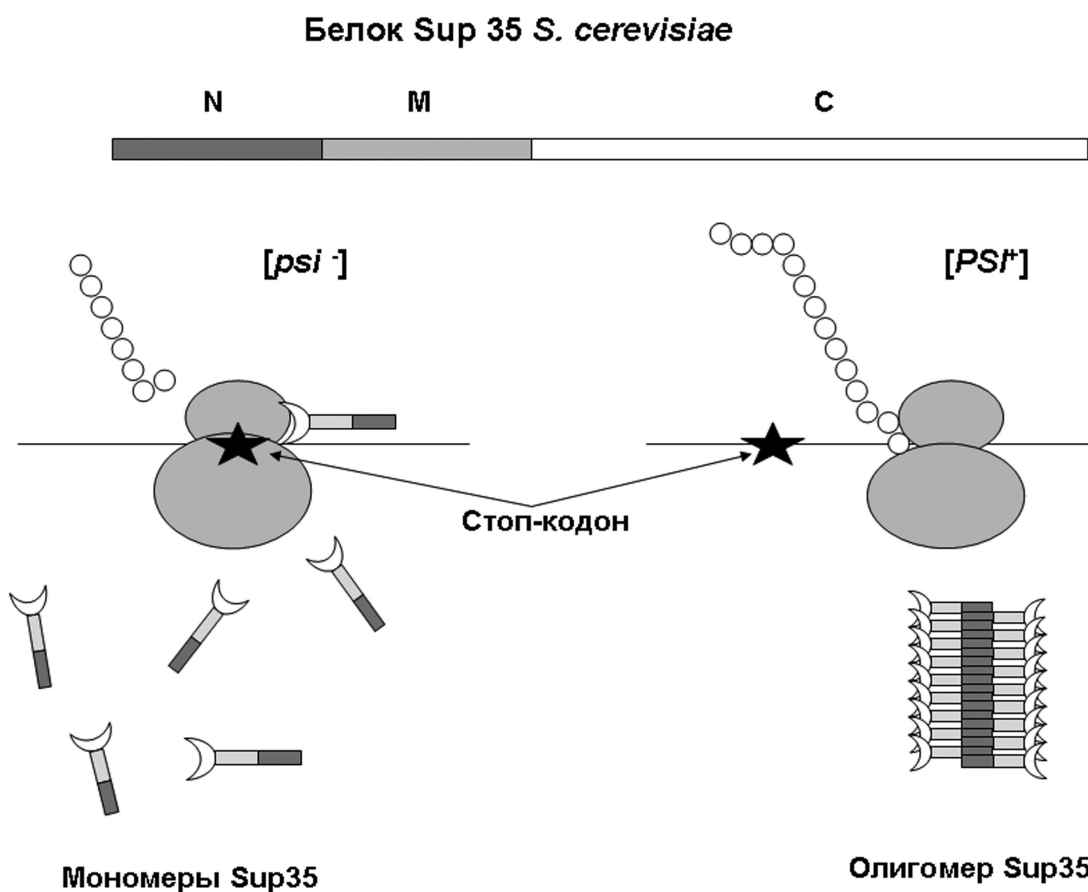


Рис. 2. Последствия прионизации белка Sup35 в клетках $[PSI^+]$. Белок Sup35 (eRF3) состоит из трех доменов: прионного (N), среднего (M) и функционального (C), обеспечивающего терминацию трансляции. В клетках $[psi^-]$ белок Sup35 находится в растворимой (мономерной) форме и обеспечивает терминацию трансляции на стоп-кодонах. В клетках $[PSI^+]$ белок Sup35 олигомеризован, вследствие чего эффективность терминации снижена, и стоп-кодон считывается как значащий

Таким образом, в настоящее время нет серьезных аргументов, которые позволяли бы с уверенностью утверждать, что прионизация белка безусловно вредна для дрожжевой клетки. Скорее, можно предполагать обратное. Возникновение прионов позволяет клеткам дрожжей изменять фенотип, но не генотип. Последствия этого могут проявляться на популяционном уровне, так как за счет присутствия в популяции клеток, содержащих прионы, популяции могут быстро приспосабливаться к изменившимся условиям среды. Особенно важна такая возможность при попадании в условия стресса. То, что такие изменения действительно происходят на популяционном уровне при изменении прионного статуса дрожжевой культуры, было впервые показано в работах С. Линдквист с соавторами (True a. Lindquist, 2000; True et al., 2004). Выводы, которые были сделаны в этих работах, касались наиболее изученного дрожжевого приона $[PSI^+]$, но они, несомненно, имеют более общее значение.

Рассмотрим последствия возникновения фактора $[PSI^+]$ в дрожжевой клетке. Поскольку $[PSI^+]$ представляет собой прионную форму фактора терминации трансляции eRF3 (Paushkin et al., 1996), в клетках $[PSI^+]$ имеет

место нарушение терминации. Оно приводит к повышению вероятности прочтения стоп-кодонов как значащих (рис. 2). Повышенный уровень прочтения нонсенс-кодонов может приводить к разнообразным изменениям в протеоме клетки. Во-первых, благодаря этому нейтрализуются негативные последствия нонсенс-мутаций. Очевидно, что в случае возникновения таких мутаций селективное преимущество получают клетки, в которых произошла прионизация белка Sup35. Во-вторых, может происходить считывание терминаторных сигналов, расположенных в конце кодирующих последовательностей. Показано, что в некоторых случаях такое считывание действительно имеет место, причем оно служит для регуляции активности белка. Так, терминаторный кодон UAG, расположенный в конце открытой рамки считывания гена *PDE2*, кодирующего сАМР-фосфодиэстеразу, считывается с частотой около 2 % и приводит к синтезу белка, удлиненного на 20 аминокислотных остатков. Такой белок нестабилен, он подвергается быстрой протеасомной деградации. В клетках $[PSI^+]$ активность сАМР-фосфодиэстеразы снижена по сравнению с клетками $[psi^-]$, что говорит о возможном участии $[PSI^+]$ в регуляции активности этого фермента (Namy et al., 2002).

В уже упоминавшихся работах С. Линдквист показано, что штаммы $[PSI^+]$ и $[psi^-]$ различаются фенотипически по многим признакам. Это доказано при сравнении роста изогенных пар штаммов, содержащих и не содержащих $[PSI^+]$, в различных условиях (варьировали температуру инкубации, состав сред, изучали влияние различных антибиотиков, солей и т. д.) Оказалось, что $[PSI^+]$ может как улучшать, так и ухудшать рост штаммов дрожжей, причем эффект зависит от генотипического фона штамма. Из этого следует, что $[PSI^+]$ может изменять адаптационную лабильность популяции клеток дрожжей, способствуя проявлению самых разнообразных криптических признаков. Другими словами, $[PSI^+]$ обеспечивает пластичность фенотипа дрожжей без изменения их генотипа, что может давать временное селективное преимущество штаммам $[PSI^+]$ в меняющихся условиях внешней среды.

ПРИОНИЗАЦИЯ БЕЛКОВ КАК СПОСОБ РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНЫХ ФУНКЦИЙ

Как уже отмечено, массовая идентификация прионов у дрожжей началась в последние годы. Это позволяет говорить еще об одной закономерности: пять из восьми найденных к настоящему моменту белков, существующих в прионной форме *in vivo*, представляют собой транскрипционные факторы. Это белки Ure2, Swi1, Cys8, Mot3 и Sfp1.

Наиболее очевидный механизм влияния прионизации транскрипционного фактора на экспрессию генов может быть связан с тем, что прионная форма транскрипционного фактора неспособна связываться с ДНК, следствием чего может быть усиление или ослабление экспрессии соответствующего гена. Этот эффект зависит от того, позитивную или негативную функцию выполняет данный фактор. Возможны, однако, и более сложные механизмы, связанные с изменениями белок-белковых взаимодействий.

Важно отметить, что функции трех белков, Swi1, Cys8 и Sfp1, характеризуются как глобальные, то есть они контролируют экспрессию существенной части дрожжевого генома. Например, под контролем Sfp1 находится около 10 % всех генов дрожжей (Fingerman et al., 2003; Cipollina et al., 2008). Белки Ure2 и Mot3 не относят к числу глобальных регуляторов транскрипции, однако их функции также плейотропны (см. табл. 1).

Что касается белков Sup35 и Mca1, они не являются транскрипционными факторами, однако также играют существенную роль в жизни клетки. Как уже отмечено, Sup35 — это фактор терминации трансляции, функции которого нужно рассматривать как глобальные, поскольку от состояния Sup35 зависит синтез всех белков клетки. Белок Mca1 участвует в регуляции такого важнейшего клеточного процесса, как апоптоз. Таким образом, единственный белок, который, казалось бы, выпадает из

этого ряда это Rnq1. Пока не известны ни молекулярные функции Rnq1, ни биологический процесс, в котором он участвует. Практически единственное, что о нем известно, это то, что он «помогает», по крайней мере, некоторым другим прионогенным белкам переходить в прионную конформацию (Derkatch et al., 2001). Вместе с тем, нельзя исключить, что именно в этом и состоит его непосредственная функция, которую, в контексте сказанного выше, также можно считать глобальной.

Все это позволяет предположить, что прионизация белков у дрожжей, по крайней мере, в некоторых случаях представляет собой не просто аномалию, связанную с нарушением нормальной укладки белковой молекулы, а используется как механизм, регулирующий приспособленность отдельной клетки и популяции в целом к условиям существования. Наиболее востребован такой механизм может быть в условиях стресса, когда для клеточной популяции важна возможность быстрой приспособляемости к изменившимся условиям.

ВСЕГДА ЛИ ПРИОНИЗАЦИЯ БЕЛКА ПРИВОДИТ К ИНАКТИВАЦИИ ЕГО ФУНКЦИИ?

Считается, что механизм действия прионов на клеточные функции обусловлен инактивацией соответствующего белка. Так, например, прионизация Sup35 приводит к повышению вероятности считывания стоп-кодонов за счет неканонических кодон-антикодонных взаимодействий, поскольку уменьшается количество растворимого фактора терминации, препятствующего таким взаимодействиям. Поэтому в большинстве известных случаев фенотипические эффекты прионизации белка и инактивации в результате мутации или делеции гена, кодирующего этот белок, совпадают.

Однако возможны и другие варианты. Возможность сохранения функциональной активности у прионизованного белка была показана на модели гибридных белков, состоящих из прионного домена Ure2, слитого с четырьмя разными белками (Ваха et al., 2002). По результатам работы был сделан вывод, что в состав амилоидных фибрилл входят только прионные домены, а инактивация функциональных доменов, не входящих в состав фибрилл, связана со стерическим блокированием их активности. В некоторых случаях такое блокирование выражено слабо, что позволяет белку сохранять свою активность, по крайней мере, частично.

Пример другого рода представляет единственный известный в настоящее время прион плесневого аскомицета *Podospora anserina*. У этого мицелиального гриба, наряду с половым процессом, существует возможность парасексуального процесса, в основе которого лежит слияние гиф и образование вегетативных гибридов — гетерокарионов. Слияние гиф потенциально небезопасно, так как может приводить к быстрому распространению вирусной инфекции от одной колонии к другой. Возмож-

но, с этим связано существование у *P. anserina* полигенной системы контроля образования гетерокарионов (Saure, 2007). Механизм вегетативной несовместимости неизвестен, однако для одного из локусов, контролирующей несовместимость, он основан на прионных свойствах соответствующего белка. Этот локус представлен двумя аллелями — *het-s* и *het-S*. Под их контролем синтезируются две разные формы белка HET-s, различающиеся 14-ю аминокислотными остатками. Реакция вегетативной несовместимости возникает, если штамм, несущий аллель *het-s*, содержит прионную форму соответствующего белка, обозначаемую как [Het-s]. В отсутствие [Het-s] штаммы *het-S* и *het-s* совместимы, несмотря на различия в структуре аллелей. Таким образом, [Het-s] обладает биологической функцией — детерминирует вегетативную несовместимость.

Дрожжевой прион [*PIN*⁺] может рассматриваться как еще один пример такого же рода. Хотя, как уже упоминалось, молекулярные функции Rnq1 и биологический процесс, в котором он участвует, неизвестны, прионная форма Rnq1, детерминант [*PIN*⁺], служит в качестве матрицы, используемой другими прионогенными белками для перехода в прионную конформацию (Derkatch et al., 2001). Возможно, именно в этом и состоит биологическое значение прионизации Rnq1.

В нашей работе показано, что штаммы дрожжей, несущие детерминант [*ISP*⁺], являющийся прионной формой белка Sfp1, отличаются по своим свойствам от штаммов с делецией гена *SFP1* (Rogoza et al., 2010). [*ISP*⁺] характеризуется антисупрессорным эффектом по отношению к определенным нонсенс-супрессорным мутациям в гене *SUP35*, в то же время делеция *SFP1* не обладает антисупрессорным проявлением. Известно, что делеция *SFP1* приводит к сильному уменьшению размеров дрожжевой клетки (Sudbery, 2002). У штаммов [*ISP*⁺] размер клеток не уменьшен. Помимо этого, штаммы [*ISP*⁺] характеризуются значительно более высокой скоростью роста и большей устойчивостью к антибиотикам-ингибиторам трансляции. Таким образом, последствия прионизации белка Sfp1 и делеции кодирующего его гена противоположны по своему фенотипическому проявлению. Одно из возможных объяснений этого факта состоит в том, что прионизация приводит не к инактивации, а к модификации функций белка Sfp1.

Возможно и другое объяснение различий в фенотипе между штаммами с делецией гена *SFP1* и штаммами [*ISP*⁺]. Прионная форма Sfp1 может влиять на состояние других белков клетки либо путем индукции их полимеризации в амилоидные фибриллы (как это имеет место в случае приона [*PIN*⁺]), либо путем уменьшения количества активных молекул этих белков за счет их включения в прионные агрегаты (Derkatch a. Liebman, 2007; Uraikov et al., 2010). Иными словами, специфический фенотип штаммов [*ISP*⁺] может быть обусловлен существенными изменениями в протеоме дрожжевой клетки.

Вместе с тем, имеющиеся в нашем распоряжении данные (Rogoza et al., 2010), а именно идентичность фенотипов штаммов с делецией гена *SFP1*, полученных на основе штаммов [*ISP*⁺] и [*isp*⁻], позволяют считать более вероятной первую гипотезу, поскольку свидетельствуют о том, что эти штаммы отличаются только состоянием белка Sfp1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время с большой долей уверенности можно утверждать, что прионизация у дрожжей представляет собой механизм, обеспечивающий наследуемую фенотипическую гетерогенность популяции. Эта гетерогенность не связана с изменением генотипа отдельных клеток. Спектр белков, для которых показано существование прионной формы *in vivo*, говорит о том, что прионизация может использоваться как глобальный способ регуляции экспрессии генов. Этот регуляторный механизм может использоваться в популяциях микроорганизмов как эффективный способ адаптации к меняющимся условиям существования. Свойства некоторых прионов позволяют предполагать, что прионизация может приводить не только к инактивации белка, но и к модификации его функций. Все это свидетельствует о том, что белковая наследственность играет важную роль в детерминации фенотипа клетки, по крайней мере, у одноклеточных эукариот.

Литература

1. Галкин А. П., Миронова Л. Н., Журавлева Г. А., Инге-Вечтомов С. Г., 2006. Прионы дрожжей и проблема протеомных сетей // Генетика. Т. 42. С. 1558–1570.
2. Миронова Л. Н., Гогинашвили А. И., Тер-Аванесян М. Д., 2008. Биологические функции амилоидов: факты и гипотезы // Молекулярная биология. Т. 42. С. 798–808.
3. Тер-Аванесян М. Д., Кушниров В. В., 1999. Прионы: инфекционные белки с генетическими свойствами // Биохимия. Т. 64. С. 1382–1390.
4. Шкундина И. С., Тер-Аванесян М. Д., 2006. Прионы // Успехи биологической химии. Т. 46. С. 3–42.
5. Alberti S., Halfmann R., King O. et al., 2009. A systematic survey identifies prions and illuminates sequence features of prionogenic proteins // Cell. Vol. 137. P. 146–158.
6. Baxa U., Speransky V., Steven A. C., Wickner R. B., 2002. Mechanism of inactivation on prion conversion of the *Saccharomyces cerevisiae* Ure2 protein // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol. 99. P. 5253–5260.
7. Bird A., 2007. Perceptions of epigenetics // Nature. Vol. 447. P. 396–398.
8. Cipollina C., van den Brink J., Daran-Lapujade P. et al., 2008. *Saccharomyces cerevisiae* SFP1: at the crossroads of central metabolism and ribosome biogenesis // Microbiology. Vol. 154. P. 1686–1699.
9. Cox B. S., 1965. A cytoplasmic suppressor of super-suppressor in yeast // Heredity. Vol. 20. P. 505–521.

10. *Derkatch I. L., Bradley M. E., Zhou P. et al.*, 1997. Genetic and environmental factors affecting the de novo appearance of the [PSI⁺] prion in *Saccharomyces cerevisiae* // *Genetics*. Vol. 147. P.507–519.
11. *Derkatch I. L., Bradley M. E., Hong J. Y., Liebman S. W.*, 2001. Prions affect the appearance of other prions: the story of [PIN(+)] // *Cell*. Vol. 106. P.171–82.
12. *Derkatch I. L., Liebman S. W.*, 2007. Prion-prion interactions // *Prion*. Vol. 1. P.161–169.
13. *Du Z., Park K.W., Yu H. et al.*, 2008. Newly identified prion linked to the chromatin-remodeling factor Swi1 in *Saccharomyces cerevisiae* // *Nature Genet*. Vol. 40. P. 460–465.
14. *Edskes H. K., McCann L. M., Hebert A. M., Wickner R. B.*, 2009. Prion variants and species barriers among *Saccharomyces Ure2* proteins // *Genetics*. Vol. 181. P. 1159–1167.
15. *Fingerman I., Nagaraj V., Norris D., Vershon A. K.*, 2003. Sfp1 plays a key role in yeast ribosome biogenesis // *Eukaryot Cell*. Vol. 2. P.1061–1068.
16. *Halfmann R., Alberti S., Lindquist S.*, 2010. Prions, protein homeostasis, and phenotypic diversity // *Trends Cell Biol*. Vol. 20. P. 125–133.
17. *Inoue Y.*, 2009. Life cycle of yeast prions: propagation mediated by amyloid fibrils // *Protein Pept Lett*. Vol. 16. P.271–276.
18. *Nakayashiki T., Kurtzman C. P., Edskes H. K., Wickner R. B.*, 2005. Yeast prions [URE3] and [PSI⁺] are diseases. // *PNAS*. Vol. 102. P. 10575–10580.
19. *Namy O., Duchateau-Nguyen G., Rousset J. P.*, 2002. Translational readthrough of the PDE2 stop codon modulates cAMP levels in *Saccharomyces cerevisiae* // *Mol. Microbiol*. Vol. 43. P. 641–652.
20. *Nemecek J., Nakayashiki T., Wickner R. B.*, 2009. A prion of yeast metacaspase homolog (Mca1p) detected by a genetic screen // *PNAS*. Vol. 106. P.1892–1896.
21. *Lacroute F.*, 1971. Non-Mendelian Mutation Allowing Ureidosuccinic Acid Uptake in Yeast // *J. Bacteriol*. Vol. 106. P.519–522
22. *Patel B. K., Gavin-Smyth J., Liebman S. W.*, 2009. The yeast global transcriptional co-repressor protein Cyc8 can propagate as a prion // *Nature Cell Biol*. Vol. 11. P. 344–349.
23. *Paushkin S. V., Kushnirov V. V., Smirnov V. N., Ter-Avanesyan M. D.*, 1996. Propagation of the yeast prion-like [psi⁺] determinant is mediated by oligomerization of the SUP35-encoded polypeptide chain release factor // *EMBO J*. Vol. 15. P.3127–3134.
24. *Rogoza T., Goginashvili A., Rodionova S. et al.*, 2010. Non-Mendelian determinant [ISP⁺] in yeast is a nuclear-residing prion form of the global transcriptional regulator Sfp1 // *PNAS*. Vol. 107. P. 10573-10577.
25. *Saupe S. J.*, 2007. A short history of small s: a prion of the fungus *Podospora anserina* // *Prion*. Vol. 2. P. 110–115.
26. *Sudbery P.*, 2002. Cell biology. When wee meets whi // *Science*. Vol. 297. P.351–352.
27. *Tanaka M., Chien P., Naber N. et al.*, 2004. Conformational variations in an infectious protein determine prion strain differences // *Nature*. Vol. 428. P.323–328.
28. *Telling G. C.*, 2004. The mechanism of prion strain propagation // *Genome Biol*. Vol. 5. P.222–224.
29. *True H. L., Lindquist S. L.*, 2000. A yeast prion provides a mechanism for genetic variation and phenotypic diversity // *Nature*. Vol. 407. P.477–483.
30. *True H. L., Berlin I., Lindquist S. L.*, 2004. Epigenetic regulation of translation reveals hidden genetic variation to produce complex traits // *Nature*. Vol. 431. P.184–187.
31. *Tyedmeters J., Madariaga M. L., Lindquist S.*, 2008. Prion switching in response to environmental stress. // *PLoS Biol*. Vol. 6. P. e294.
32. *Uraikov V. N., Vishnevskaya A. B., Alexandrov A. M. et al.*, 2010. Interdependence of amyloid formation in yeast. Implications for polyglutamine disorders and biological functions // *Prion*. Vol. 4. P.1–8.
33. *Volkov K. V., Aksenova A. Yu., Soom M. J. et al.*, 2002. Novel non-Mendelian determinant involved in the control of translation accuracy in *Saccharomyces cerevisiae* // *Genetics*. Vol. 160. P.25–36.
34. *Wickner R. B.*, 1994. [URE3] as an altered URE2 protein: evidence for a prion analog in *S. cerevisiae* // *Science*. Vol. 264. P.566–569.
35. *Wickner R. B., Taylor K. L., Edskes H. K. et al.*, 1999. Prions in *Saccharomyces* and *Podospora spp.*: protein-based inheritance // *Microbiol. Mol. Biol. Rev*. Vol. 63. P.844–861.
36. *Wickner R. B., Edskes H. K., Shewmaker F., Nakayashiki T.*, 2007. Prions of fungi: inherited structures and biological roles // *Nature Rev. Microbiol*. Vol. 5. P.611–618.
37. *Wickner R. B., Shewmaker F., Kryndushkin D., Edskes H. K.*, 2008. Protein inheritance (prions) based on parallel in-register beta-sheet amyloid structures // *Bioessays*. Vol. 30. P.955–964.

PROTEIN INHERITANCE AND REGULATION OF GENE EXPRESSION IN YEAST

Mironova L. N.

☼ **SUMMARY:** Prions of lower eukaryotes are genetic determinants of protein nature. Last years are marked by rapid development of the conception of prion inheritance. The list of yeast proteins, which have been shown to exist in the prion form in vivo, and phenotypic manifestation of prions provide good reason to believe that protein prionization may represent epigenetic mechanism regulating adaptability of a single cell and cellular population to environmental conditions.

☼ **KEY WORDS:** protein inheritance; yeast prions; phenotypic variability; regulation.

☼ Информация об авторах

Миронова Л. Н. —
Санкт-Петербургский государственный университет.
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9.
E-mail: lnmiron@gmail.com.

Mironova L.N. —
Dept. of Genetics and Breeding, St. Petersburg State University,
199034 St. Petersburg, Universitetskaya nab., 7-9.
E-mail: lnmiron@gmail.com.