

# Mycosporine-like amino acids (MAAs) 처리에 따른 배양세포 내 스크래피 프리온 단백질의 형성증가

이지현<sup>1</sup>, 모상현<sup>2</sup>, 류종석<sup>1,3\*</sup>, 김대환<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>한양대학교 약학과

<sup>2</sup>주바이오에프디엔시 항노화연구소

<sup>3</sup>한양대학교 약학기술연구소

Received: March 9, 2015 / Revised: May 19, 2015 / Accepted: May 22, 2015

## Enhanced Formation of Scrapie Prion Protein in Cultured Cells by Treatment with Mycosporine-like Amino Acids (MAAs)

Jihyun Lee<sup>1</sup>, Sang-Hyun Moh<sup>2</sup>, Chongsuk Ryou<sup>1,3\*</sup>, and Dae-Hwan Kim<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Hanyang University, Ansan 426-791, Republic of Korea

<sup>2</sup>Anti-Aging Research Institute of Bio-FD&C Co. Ltd, Incheon 406-840, Republic of Korea

<sup>3</sup>College of Pharmacy Institute of Pharmaceutical Science and Technology, College of Pharmacy, Hanyang University, Ansan 426-791, Republic of Korea

Prions are proteinaceous infectious particles that cause neurodegenerative diseases, such as scrapie in sheep, bovine spongiform encephalopathy in cattle and Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) in humans. Although the detailed process, regarding the abnormal conversion of prion proteins (PrP), remains to be fully elucidated, a number of environmental factors appear to affect the formation of misfolded PrP, termed PrP<sup>Sc</sup>. Because oceanic algae contain mycosporine-like amino acids (MAAs), which exhibit cellular defensive activities under a variety of stress conditions, we investigated the level of PrP<sup>Sc</sup> in prion-infected neuroblastoma cells using mycosporine-glycine, porphyrin-334 and shinorine. When judged by the level of protease-resistant PrP<sup>Sc</sup> in western blots, porphyrin-334 and shinorine increased the level of PrP<sup>Sc</sup> in cells, but mycosporine-glycine did not. The current results indicate that the MAAs tested in this study enhance the formation of PrP<sup>Sc</sup>.

**Keywords:** Protein aggregation, prion, PrP, mycosporine-like amino acids

## 서론

전염성 해면상뇌증으로 알려진 prion 질병은 prion으로 명명된 병원체에 의해 발병되며, 이 병원체는 다양한 포유류 종에서 신경퇴화를 수반하는 뇌질환을 일으키는 것으로 알려져 있다[16]. Prion 병원체는 종래의 감염체와는 구별되는 병원체로, 여타 감염체 즉 박테리아, 균류, virus, viroid 등이 함유하고 있는 유전물질이 배제되어 있으며 PrP<sup>Sc</sup>로 알

려진 misfolding된 prion 단백질(PrP)로만 이루어져 있다. 그래서 prion은 종래의 병원체와는 전혀 다른 양상으로 발병하고 전염된다[15]. 이러한 내용을 뒷받침하는 “protein only 가설”은 이후, 자외선, 방사선, 핵산가수분해효소의 처리와 무관한 prion의 병원성 유지 실험, prion의 생화학적 분리정제, synthetic prion의 병원성 관찰과 같은 많은 실험적 증거를 바탕으로 증명되었으며 현재는 대부분의 prion 관련연구의 근간을 이루고 있다[8].

Prion의 증식과 전파 기작은 잘 알려져 있지 않지만, 자가 단백질 구조변화에 의한 것으로 추정되고 있다. 이 기작은 정상 세포 단백질인 세포성 prion 단백질(PrP<sup>C</sup>)가 병원성 prion 단백질(PrP<sup>Sc</sup>)로의 형태(conformation)가 변화되는 것에 기초한다[17]. 일련의 transgenic 생쥐와 세포주를 이용한 실험으로부터 얻어진 증거에 의하면 이러한 구조적 변화에는 밝혀지지 않은 보조인자 또는 단백질이 관여한다고 추

### \*Corresponding authors

C. R.

Tel: +82-31-400-5811, Fax: +82-31-400-5958

E-mail: cryou2@hanyang.ac.kr

D.-H. K.

Tel: +82-31-400-5811, Fax: +82-31-400-5958

E-mail: skknu@hanmail.net

© 2015, The Korean Society for Microbiology and Biotechnology

측된다[10, 14]. PrP<sup>C</sup>는 비정상적인 형태로 변환될 수 있는데, 이 경우 구조가 변형된 prion 단백질을 PrP<sup>Sc</sup>라고 부른다. PrP<sup>Sc</sup>는 PrP<sup>C</sup>와 달리 서로 응집하는 경향이 있고, 짧은 봉 모양의 fibril을 형성할 수 있다[7]. 비록 PrP<sup>C</sup>와 PrP<sup>Sc</sup>의 아미노산 순서는 정확히 일치하지만 형태 변환에 따라 상이한 생화학적 물성을 갖게 된다.  $\alpha$ -나선구조가 많은 PrP<sup>C</sup>는  $\beta$ -병풍구조가 많은 PrP<sup>Sc</sup>로 변환됨에 따라 단백질의 성질이 친수성에서 소수성으로 바뀌면서 용해도가 감소한다[9]. 또 PrP<sup>Sc</sup>는 PrP<sup>C</sup>와 달리 단백질가수분해효소인 proteinase K (PK)에 부분적 저항성을 나타냄으로 인해 prion 질병에 걸린 숙주로부터 유래한 시료에서는 PrP27-30라고 명명된 PK-저항성 PrP<sup>Sc</sup>를 western blotting으로 검출할 수 있다[2]. 여러 환경적 요인에 의해서 PrP<sup>C</sup>로부터 PrP<sup>Sc</sup>로의 전환이 촉진되는 것으로 알려져 있으며, 시험관적 조건에서 자외선을 조사하면 prion 단백질의 misfolding이 증가할 수 있다는 결과가 보고되었다[18].

Mycosporine-like amino acids (MAAs)는 해양조류의 이차 대사물로 알려져 있으며, 빛에 의해서 피해를 입는 조류의 방어작용에 의해 생성되는 것으로 알려져 있고, 현재까지 20여종 넘게 보고되었다[6]. 많은 수의 MAA의 구조가 알려져 있으며, 모든 MAA는 cyclohexenone 또는 cyclohexenimine 고리 구조로 이루어져 있다. 이 고리 구조는 자외선을 직접적으로 흡수하거나, 세포 내에 발생하는 자유 라디칼을 중화시키는 것으로 알려져 있다[3, 18]. 이와 같은 고리 구조에 의해서 강렬한 빛에 의한 피해를 줄일 수 있으며, 산화적 스트레스의 원인인 활성 산소를 줄여줌에 따라 산화스트레스에 대한 조류의 저항성에 있어 매우 중요한 요소로 알려져 있다[19, 1].

본 연구에서는 자외선에 의해서 발생하는 세포 내 손상을 억제하는데 있어 매우 우수한 효과를 보이는 세 종류의 MAA인, mycosporine-glycine, porphyra-334와 shinorine을 이용하여 prion의 생화학적 요체인 PrP<sup>Sc</sup>의 축적에 대한 변화를 prion이 영구 감염된 neuroblastoma 세포 주에서 확인하였다.

## 재료 및 방법

### *Chlamydomonas hedleyi* 배양

Mycosporine-glycine, porphyra-334와 shinorine (Fig. 1)의 분리 및 정제는 이전 연구를 참조하여 실시하였다[24]. *C. hedleyi*는 초기 세포 수가  $5 \times 10^4$  cells/ml에서 시작하여 f/2 medium 250 ml이 포함된 500-ml Erlenmeyer flask에서 suspension 방법을 통해 배양되었으며, 빛의 광도는  $80 \mu\text{mol photon m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ 와  $22 \pm 1^\circ\text{C}$ 의 온도 조건에서 배양되었다. 또한 CO<sub>2</sub> (1%)가 함유된 공기의 공급 및 배양 액 내의 pH는

8-9를 유지하였으며, 16:8시간 비율로 낮과 밤을 구별하였다. 7일간의 배양 후, MAA 분리를 위해 *C. hedleyi*를 수집하였다.

### MAA 분리 및 정제

MAA의 분리 정제는 20 mg dry weight (DW)의 *C. hedleyi*에 1 ml 20% aqueous methanol (v/v)을 첨가한 뒤 45°C에서 2시간 반응 후,  $5,000 \times g$ 에서 1분간 원심분리 후, 700  $\mu\text{l}$ 의 상층 액을 45°C vacuum을 이용해 증발시켰다. 남아 있는 침전 층에 500  $\mu\text{l}$  증류수와 100  $\mu\text{l}$  chloroform을 첨가하여 잘 섞은 후,  $10,000 \times g$ 에서 5분간 원심분리 후, 상층 액 제거를 통해 광합성에 관련된 색소를 제거하였다. 그리고 남아 있는 침전물에 50% methanol을 첨가한 후에 HPLC (Shimadzu-LC20A, Seattle, WA, USA)와 DAD-SPD M20A detector (Quantum Northwest, Seattle, WA, USA)를 이용하여 mycosporine-glycine, porphyra-334와 shinorine을 분리하였다. 이후, 30-60  $\mu\text{l}$ 의 침전물에 100% HPLC-grade methanol을 첨가하여 0.5 ml을 만들고, 이를 rotary evaporator를 이용하여 증발시켰다. 그리고, 600  $\mu\text{l}$  증류수에 희석된 (1:10) pH 3.0의 액상에 0.2% trifluoroacetic acid와 ammonium hydroxide를 첨가하였다. Whatman 100 kDa filter를 이용하여 12,000 g에서 20분간 원심분리를 통해 큰 분자와 비수용성 물질을 제거한 후, HPLC를 이용하여 10  $\mu\text{l}$  샘플을 1 ml/min flow rate로 분리하였다.

### 세포배양 및 MAA 처리

ScN2a 세포는 마우스에 적용시킨 prion이 영구적으로 감염된 세포주이며, Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM, high glucose), 10% fetal bovine serum, 1% glutamax와 1% streptomycin/penicillin이 포함된 배양액을 사용하여 배양을 하였다. 5% CO<sub>2</sub>와 포화상태 상태의 세포 배양기조건에서 세포배양을 실시하였으며, 세포배양 후, 90% 정도의 confluent state에서 세포배양 plate로부터 각각 5%의 세포를 새로운 세포배양 plate로 옮겼다. 세포가 plate표면에 부착된 후, 여러 농도의 MAA (0.1, 0.3, 1, 3, 10  $\mu\text{M}$ )를 세포 배양액에 첨가하였다. 3일에 한번씩 동일 MAA가 포함된 세포배양액으로 교체하였으며, 총 7일간 배양 후에 세포 파쇄액을 수집하였다.

### Western blot 분석

PrP<sup>Sc</sup>의 축적을 확인하기 위하여 western blot을 이용하였다. 7일간 MAA 처리된 세포를 lysis buffer (20 mM Tris, pH 8.0, 150 mM NaCl, 0.5% Nonidet-P 40 and 0.5% sodium deoxycholate)를 이용하여 분쇄시켰다. 각 lysate의 1 mg을 20  $\mu\text{g/ml}$  PK (Invitrogen)를 사용하여 37°C에서 1시간 처리하였다. 1 mM phenylmethanesulfonyl fluoride 첨가를 통

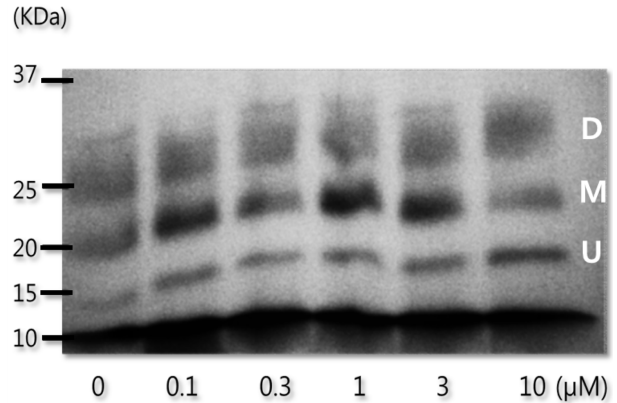
해, PK를 불활성화시킨 후에, 100,000 ×g에서 1시간 동안 4°C에서 table-top ultracentrifuge (Optima TLX Ultracentrifuge, Beckman-Coulter, Fullerton, CA)을 이용하여 원심분리를 하였다. 상층액 제거 후, 1X SDS-PAGE sample loading buffer (50 mM Tris-HCl, pH 6.8, 2% SDS, 10% glycerol, 1% 2-mercaptoethanol, 12.5 mM EDTA, 0.02% bromophenol blue)를 첨가하여 pellet을 녹인 후에 12% Tris-Glycine SDS-PAGE gel에서 단백질을 분리하였다. PAGE gel에서 분리된 단백질은 PVDF membrane에 전기전이 방법으로 옮겨진 후, PrP 단백질 확인을 위해 단일클론항체인 5C6 [12, 13]를 사용하여 검출하였으며, ECL Plus Detection reagents (GE Healthcare, Piscataway, NJ)와 G:BOX Chemi XR5 system (Syngene, Cambridge, UK)을 사용하여 단백질 밴드를 확인하였다.

**결과 및 고찰**

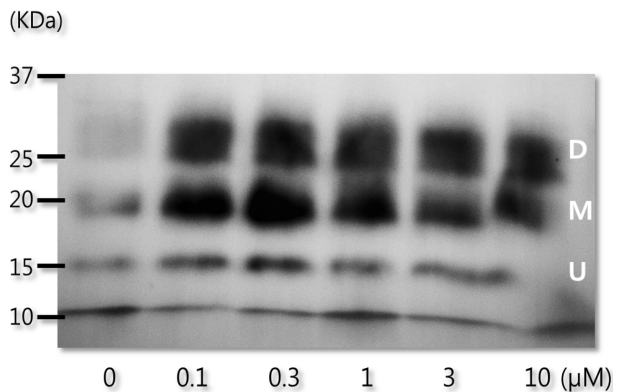
Mycosporine-glycine은 고리 구조를 가지고 있는데, 이를 통해 빛을 흡수함으로써 강력한 빛에 의한 해양 생물의 세포 내 미토콘드리아의 손상 혹은 세포를 둘러싸고 있는 지질 막의 산화를 억제하는 물질로 알려져 있다[23]. Prion 질병에 있어, 세포에서 PrP<sup>C</sup>가 PrP<sup>Sc</sup>로 전환되는 과정에 mycosporine-glycine의 영향을 확인하기 위해서 여러 농도의 mycosporine-glycine를 처리한 결과, prion 감염된 ScN2a 세포에서 PrP<sup>Sc</sup> 단백질의 감소는 확인되지 않았으며, 대조구에 비교하였을 때 PrP<sup>Sc</sup> 수준은 변화하지 않았다(Fig. 2).

Porphyra-334의 경우 mycosporine-glycine와 같이 동일한 고리 구조를 가지고 있다(Fig. 1). UVA를 흡수하는 것으로 알려져 있으며, 빛을 차단 하기 위한 물질로서 많이 이용되고 있다[27]. 동시에 피부세포의 노화를 유도하는 활성산소인 reactive oxygen species (ROS)를 제거함과 동시에 matrix metalloproteinase (MMP)과 extracellular matrix (ECM)의 발현을 촉진시킴에 따라 피부의 노화를 억제하는 것으로 알려져 있다[21]. Mycosporine-glycine 처리 조건

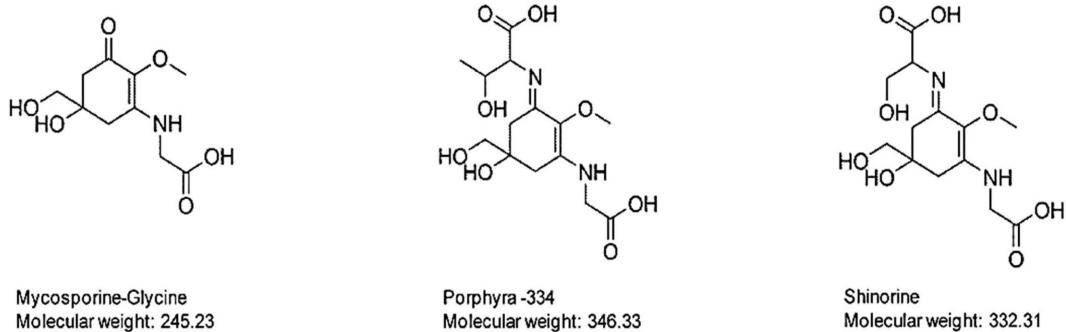
과 동일하게 ScN2a 세포에 porphyra-334를 처리한 결과 세포에서 PrP<sup>C</sup>가 PrP<sup>Sc</sup>로 변환하는 작용이 촉진되는 것이 관찰되었다(Fig. 3). 흥미롭게도 mycosporine-glycine



**Fig. 2. Change of the PrP<sup>Sc</sup> level in ScN2a cells incubated with mycosporine-glycine.** Treatment of ScN2a cells with mycosporine-glycine increases the level of PK-resistant PrP<sup>Sc</sup> protein. (D: diglycosylated PrP, M: monglycosylated PrP and U: unglycosylated PrP).



**Fig. 3. Change of the PrP<sup>Sc</sup> level in ScN2a cells incubated with porphyra-334.** Treatment of porphyra-334 increases PK-resistant PrP<sup>Sc</sup> protein. (D: diglycosylated PrP, M: monglycosylated PrP and U: unglycosylated PrP).



**Fig. 1. Chemical structure of mycosporine-glycine, porphyra-334 and shinorine from *Chlamydomonas hedleyi*.**



의 처리 결과와는 달리, porphyra-334 처리에 의해서 서로 다른 glycosylation 양상을 띠는 세 개의 un-, mono-, diglycosylated PrP<sup>Sc</sup> 밴드가 모두 증가하는 것이 관찰 되었다 (Fig. 3). 특히 대조구와 비교시 un-, mono- 그리고 diglycosylated PrP<sup>Sc</sup> 밴드 모두 4-5배 정도 증가되는 것이 관찰되었다. 그러나 porphyra-334의 처리농도와는 상관 관계가 없이, 저농도인 0.1과 고농도인 10 μM로 처리한 세포에서 증가된 PrP<sup>Sc</sup> 양의 차이는 크게 나타나지 않는 것으로 확인 되었다(Fig. 3).

Shinorine은 mycosporine-glycine을 전구체로 하여 serine이 결합되면서 합성되는 MAA 중의 하나로 알려져 있다[25]. Shinorine의 화학적 구조는 mycosporine-glycine과 porphyra-334처럼 고리 구조를 포함하며(Fig. 1), cyanobacteria에 있어 강한 빛으로부터 광합성 작용을 보호해주는 역할을 하는 것으로 알려져 있다[4, 22]. Prion질환에 있어 shinorine의 PrP<sup>Sc</sup> 축적 변화와 관련된 작용을 확인한 결과 porphyra-334 처럼 PrP<sup>C</sup>에서 PrP<sup>Sc</sup>로의 전환을 촉진 하는 것으로 확인되었다(Fig. 4). PrP를 인식하는 단일 클론 항체에 의해, 단백질 밴드 중에서 특히 mono-glycosylated PrP의 증가가 관찰되었으며, 0.1 μM 처리된 shinorine에서는 처리하지 않은 ScN2a 세포와 거의 차이가 없는 반면에 0.3 μM 처리시, PrP<sup>Sc</sup> 수준이 점차 증가하는 것으로 관찰되었다(Fig. 4).

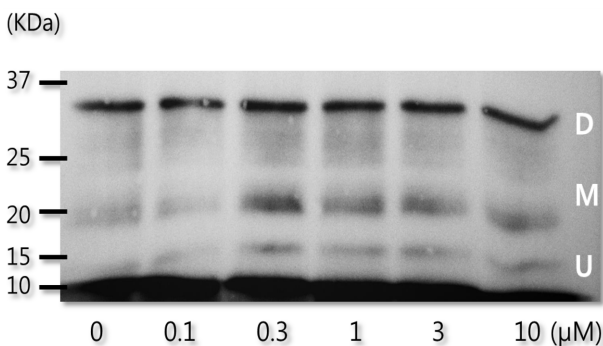
이와 같은 MAA 처리에 있어 prion 질환의 원인인 PrP<sup>Sc</sup>가 MAA에 의한 세포 내 환경 변화에 따라 응집이 증가되는 것이 관찰되는데, 이는 여러 이유에서 기인할 것으로 추론된다. 그 중 하나는 MAA의 경우 prion 단백질이 PrP<sup>C</sup>에서 PrP<sup>Sc</sup>로 전환하는데 있어 직접적으로 전혀 영향을 미치지 않는 것으로 사료된다. 또한 MAA를 처리 할 경우, PrP<sup>Sc</sup> 축적에 의해 발생되는, 세포 내 활성 산소가 MAA의 존재로 인해 감소될 것으로 추측되며, 이 같은 결과는 MAA가 존재하지 않은 경우에 비해, PrP<sup>C</sup> 전사와 번역이 상대적으로 활성화

되어, PrP<sup>Sc</sup>의 기질인 PrP<sup>C</sup>의 양이 상대적으로 동일 세포 내 많이 존재할 수 있게 한다. 따라서 이로 인해 PrP<sup>Sc</sup>에 의한 PrP<sup>C</sup>의 변환이 MAA를 처리하지 않은 세포에 비해 상대적으로 많이 진행된 것으로 사료되며, 이로 인해 MAA를 처리한 세포에서 PrP<sup>Sc</sup> 축적이 보다 더 활성화 되는 것으로 추측된다. 실제 세포 내 PrP<sup>C</sup>의 발현이 감소되면, PrP<sup>Sc</sup>의 증식이 감소되면서 prion 질병 발병 시기를 늦추는 것으로 확인되었다[5].

PrP<sup>C</sup>에서 PrP<sup>Sc</sup>로의 단백질 전환은 plasminogen에 의해 촉진되는 것으로 보고되었는데[14], MAA를 처리하였을 경우 직접적으로 세포에 존재하는 plasminogen이 PrP<sup>Sc</sup>의 형성을 촉진하게 되었을 가능성도 존재한다. 이전 연구에서 다양한 아미노산 화합물을 이용하여 ScN2a를 처리할 경우, plasminogen과 아미노산 화합물이 결합하면서 PrP<sup>C</sup>의 PrP<sup>Sc</sup> 변환을 억제하는 것으로 관찰되는데, 이러한 화합물의 경우 일반적으로 10개 미만의 단량체에서는 효과가 최소화되는 반면에, 30개 이상으로 구성된 화합물에서 prion억제 활성을 보이는 것으로 보고되었다[20]. 따라서 현재 사용된 단량체 MAA의 경우 여러 개의 단량체가 중합되면, plasminogen 활성의 억제를 통해, PrP<sup>Sc</sup> 형성을 억제함으로써, 항 prion 효과를 나타낼 수 있을 것으로 추측되며, prion 치료제로서의 가능성도 타진 할 수 있을 것이다.

흥미롭게도 처리된 MAA에 따라 PrP<sup>Sc</sup>의 증식에 대한 효과가 다르게 나타났으며, porphyra-334에 의한 PrP<sup>Sc</sup>의 증식이 가장 활발히 진행된 것으로 확인되었다(Fig. 2). 이 같은 결과는 MAAs의 다양한 구조의 차이에 의해서 PrP<sup>Sc</sup> 증식에 영향을 미친 것으로 추정된다. Shinorine은 mycosporine-glycine에 아미노산 serine이 화학적으로 결합되어진 화합물이며, porphyra-334는 shinorine에 존재하는 serine에 부가적으로 메틸기가 결합되어 있는 화합물이다. 그러므로 shinorine과 porphyra-334는 mycosporine-glycine에는 존재하지 않는 serine 또는 이의 유도체가 존재한다. PrP<sup>Sc</sup>의 축적이 향상되는 현상은 shinorine과 porphyra-334 처리시 나타났으며, 유사현상은 mycosporine-glycine 처리시에는 최소화 되었다. 그러므로 shinorine과 porphyra-334에 공통으로 존재하는 serine 또는 이의 유도체 첨가생성물이 PrP<sup>Sc</sup> 축적에 영향을 미치며, 특히 porphyra-334의 serine 부분에 존재하는 메틸기가 PrP<sup>Sc</sup> 축적에 보다 효과적으로 작용한다고 사료된다. 상이한 구조를 갖는 다양한 MAAs의 생물학적 효과의 차이는 인간 표피 세포의 involucrin 단백질의 변화에 대한 연구에서도 보고되었다[24].

많은 퇴행성 신경계 질환에 있어 공통적으로 나타나는 특징이 특정 단백질의 축적이며, 이와 같은 단백질축적에 의한 세포 내 물리적 손상보다는 활성 산소 증가로 인해 세포 내 대사 작용이 불활성 되면서 세포가 사멸되게 된다[11]. Prion



**Fig. 4. Change of the PrP<sup>Sc</sup> level in ScN2a cells incubated with shinorine.** Treatment of shinorine increases PK-resistant PrP<sup>Sc</sup> protein (D: diglycosylated PrP, M: monoglycosylated PrP and U: unglycosylated PrP).

질병에서 PrP<sup>Sc</sup> 축적 역시 세포 내 산화적 스트레스를 발생시키는 직접적인 원인이 되며, 증가된 활성 산소에 의해 세포 사멸이 진행되는 것으로 보고되고 있다[26]. 본 실험에서는 MAA의 처리 시, prion 단백질 축적이 오히려 세포 내에서 증가하는 것이 관찰되었다. 그러나 MAAs 처리에 의한 PrP<sup>Sc</sup> 축적 결과는, 오히려 MAA가 활성산소를 제거함으로써 이로 인한 세포 내 산화적 스트레스를 억제 한 결과로도 해석이 가능하다. 따라서, 세포 내에서 prion 단백질 축적 관련 세포사멸 억제에 대한 MAA의 효과는 독립적인 연구에서 수행될 것으로 기대된다.

## 요 약

Prion은 양의 scrapie, 소의 bovine spongiform encephalopathy와 사람의 CJD와 같은 다양한 신경 퇴행성 질환을 유발시키는 단백질 병원체이다. 정상 prion 단백질인 PrP<sup>C</sup>가 병원성 PrP<sup>Sc</sup>로 바뀌는 과정에 대해서는 많은 연구가 진행되었고, PrP<sup>Sc</sup>로의 단백질 구조 변화가 다양한 환경적 요소에 의해서 영향 받는 것으로 추측된다. 바다조류로부터 분리된 MAAs는 다양한 스트레스 환경에서 조류를 보호해주는 것으로 알려져 있다. 이와 같은 사실에 기초하여 mycosporine-glycine, porphyra-334와 shinorine 3종의 MAAs로 처리한 prion 감염 신경세포 주에서 prion 단백질 축적의 변화를 평가하였다. PK 저항성을 갖는 PrP<sup>Sc</sup>를 western blot 방법으로 확인한 결과, MAA에 의해서 PrP<sup>Sc</sup> 단백질의 증식을 관찰하였다.

## Acknowledgments

This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (NRF-2013R1A1A2011210).

## References

- Bandaranayake WM. 1998. Mycosporines: are they nature's sunscreens? *Nat. Prod. Rep.* **15**: 159-171.
- Basu S, Mohan ML, Luo X, Kundu B, Kong Q, Singh N. 2007. Modulation of proteinase K-resistant prion protein in cells and infectious brain homogenate by redox iron: implications for prion replication and disease pathogenesis. *Mol. Bio. Cell* **18**: 3302-3312.
- Bertrand-Vallery V, Belot N, Dieu M, Delaive E, Ninane N, Demazy C, et al. 2010. Proteomic profiling of human keratinocytes undergoing UVB-induced alternative differentiation reveals tripartite motif protein 29 as a survival factor. *PLoS One* **5**: e10462.
- Bok MJ, Megan LP, Allen RP, Thomas WC. 2014. Biological Sunscreens Tune Polychromatic Ultraviolet Vision in Mantis Shrimp. *Curr. Biol.* **24**: 1636-1642.
- Büeler H, Raeber A, Sailer A, Fischer M, Aguzzi A, Weissmann C. 1994. High prion and PrP<sup>Sc</sup> levels but delayed onset of disease in scrapie-inoculated mice heterozygous for a disrupted PrP gene. *Mol. Med.* **1**: 19-30.
- Cardozo KH, Guaratini T, Barros MP, Falcao VR, Tonon AP, Lopes NP, et al. 2007. Metabolites from algae with economical impact. *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.* **146**: 60-78.
- Caughey B, Baron GS, Chesebro B, Jeffrey M. 2009. Getting a grip on prions: oligomers, amyloids, and pathological membrane interactions. *Annu. Rev. Biochem.* **78**: 177-204.
- Collins SJ, Lawson VA, Masters CL. 2004. Transmissible spongiform encephalopathies. *Lancet* **363**: 51-61.
- Detlev R. 2003. Biochemistry and structure of PrP<sup>C</sup> and PrP<sup>Sc</sup>. *Br. Med. Bull.* **66**: 21-33.
- Fischer MB, Roeckl C, Parizek P, Schwarz HP, Aguzzi A. 2000. Binding of disease-associated prion protein to plasminogen. *Nature* **408**: 479-483.
- Gispert-Sanchez S, Auburger G. 2006. The role of protein aggregates in neuronal pathology: guilty, innocent, or just trying to help? *J. Neural. Transm. Suppl.* **70**: 111-117.
- Kang HE, Weng CC, Saijo E, Saylor V, Bian J, Kim S, et al. 2012. Characterization of conformation-dependent prion protein epitopes. *J. Biol. Chem.* **287**: 37219-37232.
- Kim DH, Lee HM, Ryou C. 2014. Evaluation of infective property of recombinant prion protein amyloids in cultured cells overexpressing cellular prion protein. *J. Korean Med. Sci.* **29**: 1604-1609.
- Mays CE, Ryou C. 2010. Plasminogen stimulates propagation of protease-resistant prion protein in vitro. *FASEB J.* **24**: 5102-5112.
- Prusiner SB. 1982. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* **216**: 136-144.
- Prusiner SB. 1997. Prion diseases and the BSE crisis. *Science* **278**: 245-251.
- Prusiner SB, McKinley MP, Bowman KA, Bolton DC, Bendheim PE, et al. 1983. Scrapie prions aggregate to form amyloid-like birefringent rods. *Cell* **35**: 349-358.
- Redecke L, Binder S, Elmallah MI, Broadbent R, Tilkorn C, Schulz B, et al. 2009. UV-light-induced conversion and aggregation of prion proteins. *Free Radic. Biol. Med.* **46**: 1353-1361.
- Rezanka T, Temina M, Tolstikov AG, Dembitsky VM. 2004. Natural microbial UV radiation filters - Mycosporine-like amino acids. *Folia Microbiol.* **49**: 339-352.
- Ryou C, Titlow WB, Mays CE, Bae Y, Kim S. 2011. The suppression of prion propagation using poly-L-lysine by targeting plasminogen that stimulates prion protein conversion. *Biomaterials* **32**: 3141-3149.
- Ryu J, Park SJ, Kim IH, Choi YH, Nam TJ. 2014. Protective effect of porphyra-334 on UVA-induced photoaging in human

- skin fibroblasts. *Int. J. Mol. Med.* **34**: 796-803.
22. Shailendra PS, Manfred K, Donat-P H, Rajeshwar PS. 2008. Role of various growth media on shinorine (mycosporine-like amino acid) concentration and photosynthetic yield in *Anabaena variabilis* PCC 7937. *World J. Microbiol. Biotechnol.* **24**: 3111-3115.
23. Suh HJ, Lee HW, Jung J. 2003. Mycosporine glycine protects biological systems against photodynamic damage by quenching singlet oxygen with a high efficiency. *Photochem. Photobiol.* **78**: 109-113.
24. Suh SS, Hwang J, Park M, Seo HH, Kim HS, Lee JH, *et al.* 2014. Anti-Inflammation Activities of Mycosporine-Like Amino Acids (MAAs) in Response to UV Radiation Suggest Potential Anti-Skin Aging Activity. *Mar. Drugs* **12**: 5174-5187.
25. Shinzato C, Shoguchi E, Kawashima T, Hamada M, Hisata K, Tanaka M, *et al.* 2011. Using the *Acropora digitifera* genome to understand coral responses to environmental change. *Nature* **476**: 320-323.
26. Squier TC. 2001. Oxidative stress and protein aggregation during biological aging. *Exp. Gerontol.* **36**: 1539-1550.
27. Torres A, Enk CD, Hochberg M, Srebnik M. 2006. Porphyrin 334, a potential natural source for UVA protective sunscreens. *Photochem. Photobiol. Sci.* **5**: 432-435.