

Разработка дрожжевой модели для фенотипического анализа конформационного перехода белка PrP

Научный руководитель – Рубель Александр Анатольевич

Лашкул В.В.¹, Качкин Д.В.²

1 - Санкт-Петербургский государственный университет, Биологический факультет, Санкт-Петербург, Россия, *E-mail: lashkulvv@mail.ru*; 2 - Санкт-Петербургский государственный университет, Биологический факультет, Санкт-Петербург, Россия, *E-mail: pspdaniel@mail.ru*

Целый ряд заболеваний человека и животных, получивших название амилоидозы, возникает из-за «неправильной» укладки и агрегации белков (амилоидов). В настоящее время насчитывается более 50 амилоидозов. К наиболее социально значимым амилоидозам относятся болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, диабет II типа. В особую группу выделяют прионные заболевания (инфекционные амилоидозы), связанные с агрегацией и передачей между организмами прионного белка PrP (от Prion Protein). Подавляющее большинство амилоидных заболеваний на сегодняшний день неизлечимо.

Удобным модельным объектом для изучения амилоидов млекопитающих *in vivo* являются дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*, так как формируемые в дрожжах агрегаты в большинстве случаев не токсичны для клеток и сходны по биохимическим характеристикам с агрегатами, выявляемыми у млекопитающих [1, 2]. Однако агрегаты амилоидных белков млекопитающих не имеют собственного фенотипического проявления в дрожжах. В нашей лаборатории разрабатывается дрожжевая модель, позволяющая по фенотипу «рост/отсутствие роста на селективных средах» оценивать амилоидогенный статус белков и проводить масштабный поиск факторов, влияющих на процессы амилоидогенеза. В качестве репортера мы используем С-терминальную последовательность дрожжевого фактора терминации трансляции - Sup35. В штаммах, маркированных нонсенс-мутацией *ade1-14* и несущих делецию хромосомной копии *SUP35*, гибридный белок, включающий последовательность изучаемого амилоидогенного белка и репортерную последовательность, должен эффективно выполнять функции терминатора трансляции, что можно детектировать по отсутствию роста дрожжей на селективной среде без аденина. Агрегация амилоидогенного белка будет приводить к росту штаммов на селективной среде. В рамках данной работы нами разрабатывается дрожжевая модель для фенотипического анализа агрегации приона млекопитающих - PrP.

Примечание: Данная работа была выполнена при поддержке проекта 15.61.2218.2013 (СПбГУ) и ресурсных центров «ЦКП ХРОМАС» и «РМиКТ» научного парка СПбГУ.

Автор выражает благодарность своему научному руководителю Рубелю Александру Анатольевичу, а также руководителю Научной лаборатории биологии амилоидов СПбГУ Чернову Юрию Олеговичу.

Источники и литература

- 1) Chandramowlishwaran P. et al., Mammalian amyloidogenic proteins promote prion nucleation in yeast. // J. Biol. Chem. 2018. V. 293(9). P. 3436-3450.
- 2) Rubel A. et al., Identification of PrP sequences essential for the interaction between the PrP polymers and A β peptide in a yeast-based assay. // Prion. 2013. 7(6). P. 469-476.