

## Поиск мутаций, влияющих на агрегацию белка PrP мыши

Научный руководитель – Рубель Александр Анатольевич

Солодухина У.Н.<sup>1</sup>, Велижанина М.Е.<sup>2</sup>

1 - Санкт-Петербургский государственный университет, Биологический факультет, Saint Petersburg, Россия, E-mail: [ulsoloduhina@gmail.com](mailto:ulsoloduhina@gmail.com); 2 - Санкт-Петербургский государственный университет, Биологический факультет, Saint Petersburg, Россия, E-mail: [velizhanina.me@gmail.com](mailto:velizhanina.me@gmail.com)

Прионы – это инфекционные агенты белковой природы, как правило, имеющие амилоидную структуру. У человека и животных прионы связаны с развитием целого ряда патологических нейродегенеративных заболеваний: губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота, «скрейпи» овец и коз, «изнуряющей болезни» лосей и оленей, болезнь коров, заболевания человека, таких как «Куру», болезнь Крейтцфельда-Якоба, фатальная семейная бессонница и другие. Причиной всех прионных заболеваний является превращение мономерной протеазочувствительной изобормы белка PrP<sup>C</sup> в фибриллярную изоформу PrP<sup>Sc</sup>, устойчивую к действию протеолитических ферментов.

Для гена *Prnp*, кодирующего белок PrP, известны мутации, связанные с развитием наследственных форм прионных заболеваний, как правило, данные мутации приводят к появлению варианта PrP более склонного к образованию агрегатов PrP<sup>Sc</sup>, в сравнении с белком дикого типа. В то же время, в литературе отсутствуют данные о мутациях, препятствующих переходу белка PrP в прионную форму.

Для поиска мутаций, влияющих на агрегацию мышинового PrP, мы использовали разработанную в нашей лаборатории дрожжевую тест-систему для фенотипической детекции амилоидов [1]. Данная тест-система позволяет оценивать амилоидогенный потенциал белков по способности дрожжей к росту на селективной среде без аденина. Используемый для тестирования штамм дрожжей *S. cerevisiae* содержит нонсенс-мутацию *ade1-14* в гене, кодирующем SAICAR synthetase – фермент, участвующий в биосинтезе аденина.

В ходе данной работы получена библиотека челночных плазмид, содержащая мутагенезированные варианты гена *Prnp* мыши, слитые последовательностью *SUP35N*. Последовательности *SUP35N-Prnp* в полученной библиотеке находятся под контролем индуцибельного промотора *CUP1*. В настоящее время ведётся скрининг библиотеки плазмид с помощью дрожжевой тест-системы. В результате скрининга выявлены как известные, так и ранее не описанные мутации, усиливающие агрегацию белка PrP. Кроме того, впервые были обнаружены мутации, которые препятствуют прионной агрегации мышинового белка PrP.

Работа выполнена при финансовой поддержке Санкт-Петербургского государственного университета (проект № 95444727). В работе использовали приборные базы РЦ «РМиКТ» и «Хромас» Научного парка СПбГУ.

### Источники и литература

- 1) Chandramowlishwaran et al. Mammalian amyloidogenic proteins promote prion nucleation in yeast. J Biol Chem. 2018 293(9):3436-3450. doi: 10.1074/jbc.M117.809004.