

Изучение механизмов межвидовой передачи прионов**Научный руководитель – Рубель Александр Анатольевич***Майтова А.В.¹, Гризель А.В.¹*

1 - Санкт-Петербургский государственный университет, Биологический факультет,
Санкт-Петербург, Россия

В клетках некоторых организмов могут возникать фибриллярные белковые агрегаты с межмолекулярными β структурами, называемые амилоидами [5]. Болезни млекопитающих, вызываемые инфекционными амилоидами - прионами, неизлечимы и смертельны [1].

Прионные инфекции передаются, в основном, между особями одного вида, однако в ряде случаев происходит заражение других видов [4]. Несмотря на важность изучения прионного барьера, механизмы возникновения и молекулярная основа межвидовой передачи приона до сих пор слабо изучены.

Изучение механизмов прионизации белков удобно производить с использованием дрожжевой модели. Наиболее хорошо изучен прион дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* [PSI^+] - прионная форма белка Sup35. Для агрегации Sup35 в клетке необходимо наличие предсуществующего приона - фактора PIN (от «[PSI^+] inducibility»). Фактор PIN инициирует процесс возникновения приона, предположительно являясь гетерологичной матрицей для образования первых агрегатов [PSI^+] [2,3]. В роли фактора PIN обычно выступает прионная форма белка Rnq1 - [RNQ^+], или другие прионные белки, например, белок Lsb2, связанный с актиновым цитоскелетом, в прионной форме [Lsb^+].

Целью нашего исследования является выяснение влияния типа фактора PIN (замены [RNQ^+] на [LSB^+]) на агрегацию белка Sup35 и на межвидовой барьер для передачи приона [PSI^+]. В работе использовали белки Sup35NM из разных видов дрожжей, содержащие прионовый домен, слитые с флуоресцентными белками, которые сверхпродуцировали в клетках *Saccharomyces cerevisiae*. Такая система позволяет детектировать возникновение и форму агрегатов.

Ранее было показано, что белки Sup35NM из различных видов дрожжей при сверхпродукции в присутствии [RNQ^+] образуют различные по форме агрегаты в клетках *S. cerevisiae*, что может быть связано с взаимодействием дивергентных белков Sup35NM с внутриклеточными компонентами.

Нами обнаружено, что белки Sup35 из близкородственных по отношению к *Saccharomyces cerevisiae* видов дрожжей могут агрегировать в присутствии сверхпродуцированного эндогенного [LSB^+] с образованием агрегатов сходной морфологии, что и в случае с [RNQ^+] в качестве затравки, в клетках *S. cerevisiae*.

Работа выполнена при поддержке грантов РНФ № 14-50-00069 и Фонда «Династия». Для исследований использовали приборную базу ресурсных центров СПбГУ: «ЦКП ХРО-МАС», «РМиКТ» и «ЦентрБиобанк».

Источники и литература

- 1) Aguzzi A., Sigurdson C., Heikenwalder M. Molecular mechanisms of prion pathogenesis // Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. – 2008. – Vol. 3. – P. 11–40.
- 2) Derkatch I.L., Bradley M.E., Hong J.Y., Lieberman S.W. Prions affect the appearance of other prions: the story of [PIN+] // Cell, – 2002 – 106: P. 171-182.

- 3) Osherovich L.Z. and Weissman J.S. Multiple Gln/Asn-rich prion domains confer susceptibility to induction of the yeast [PSI⁺] prion. // Cell. – 2002. – 106(2) P. 183-194.
- 4) Prusiner S.B. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. // Science – 1982 – Vol 216, – P. 136-144.
- 5) Prusiner S.B. The prion diseases // Sci Am. – 1995. – Vol. 272. – P. 48–57.