

**Агрегация белка Sup35 в обособленные жидкие капли может инициировать образование амилоидов и прионов *in vivo*****Научный руководитель – Дергалёв Александр Андреевич**Алиева М.К.<sup>1</sup>, Дергалёв А.А.<sup>2</sup>, Александров А.И.<sup>3</sup>

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра молекулярной биологии, Москва, Россия, *E-mail: Atra.dingo@yandex.ru*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра биохимии, Москва, Россия, *E-mail: alexanderdergalioff@gmail.com*; 3 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра вирусологии, Москва, Россия, *E-mail: alexvir@gmail.com*

Известно, что белки способны образовывать обособленную жидкую фазу — жидкие капли в водных растворах, или «биомолекулярные конденсаты». Это широко распространенный в природе способ агрегации белков, который используется для безмембранной компартментализации определенных клеточных процессов, а также для защиты некоторых белков при клеточных стрессах. Было показано, что многие представители амилоидогенных белков способны конденсироваться в жидкие капли. Такая агрегация может быть необходима этим белкам для выполнения их физиологических функций, однако в некоторых случаях она облегчает возникновение амилоидных фибрилл. На данный момент, большинство случаев возникновения амилоидов внутри биомолекулярных конденсатов продемонстрировано в системе *in vitro*, но не в живых клетках. В настоящем проекте мы использовали дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* и их амилоидогенный белок Sup35 в качестве модели для изучения данного процесса. Ранее было показано, что Sup35 образует обособленные жидкие капли в клетках дрожжей в ответ на физиологический стресс [1] либо при сверхпродукции [2]. В нашей работе мы изучали скопления Sup35, возникающие в клетках при сильной сверхпродукции этого белка — и показали, что длительная инкубация дрожжей с фазово-сепарированным Sup35 в состоянии стационарной культуры приводит к отвердеванию жидких капель и массовому возникновению амилоидов белка Sup35. Часть из них могут наследоваться в клеточной линии как эпигенетическая детерминанта - прион [*PSI+*]. Методом картирования протеазоустойчивых областей, а также изучения термической стабильности мы сравнили амилоидные фибриллы Sup35, возникшие в клетках дрожжей двумя способами: 1) из обособленной жидкой фазы, либо 2) под воздействием предсуществующей конформационной матрицы — дрожжевого приона [*PIN+*]. Мы обнаружили заметные различия в строении таких типов фибрилл, лежащих в важной для определения прионного фенотипа области, и в их физических свойствах. Предполагается, что эти отличия отражают влияние предсуществующей амилоидной матрицы на структуру фибрилл, возникающих *de novo*.

**Источники и литература**

- 1) Franzmann TM, Jahnel M, Pozniakovsky A, Mahamid J, Holehouse AS, Nüske E, Richter D, Baumeister W, Grill SW, Pappu RV, Hyman AA, Alberti S. (2018) Phase separation of a yeast prion protein promotes cellular fitness. *Science*; 359(6371). pii: eaao5654. doi: 10.1126/science.aao5654.
- 2) Tarique Khan, Tejbir S. Kandola, Jianzheng Wu, Shriram Venkatesan, Ellen Ketter, Jeffrey J. Lange<sup>1</sup>, Alejandro Rodríguez Gama<sup>1</sup>, Andrew Box, Jay R. Unruh, Malcolm Cook, and Randal Halfmann. (2018) Quantifying nucleation *in vivo* reveals the physical basis of prion-like phase behavior. *Molecular Cell*; doi:10.1016/j.molcel.2018.06.016.