

**Изучение амилоидного и прионного превращения белка Sup35 в составе обособленных жидких капель в клетках дрожжей****Научный руководитель – Дергалев Александр Андреевич***Алиева М.К.<sup>1</sup>, Александров А.И.<sup>2</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 вирусологии, Москва, Россия, *E-mail: alexvir@gmail.com*

Образование белками обособленной жидкой фазы — жидких капель в водных растворах — широко распространенный в природе способ агрегации белков, который используется клетками для безмембранной компартментализации определенных клеточных процессов. Недавно было показано, что гентингтин [2] и некоторые другие амилоидогенные белки млекопитающих способны образовывать обособленные жидкие капли. Такая агрегация может быть необходима этим белкам для выполнения их физиологических функций, однако в некоторых случаях она облегчает амилоидное превращение этих белков и может опосредовать возникновение амилоидных болезней. На данный момент существует всего несколько работ, описывающих подобный конформационный переход, и свойства возникающих в результате него амилоидов изучены слабо. Кроме того, в большинстве случаев амилоидный переход белков в составе обособленных жидких капель был продемонстрирован в системе *in vitro*, но не в живых клетках. В настоящем проекте мы использовали дрожжевой прионогенный белок Sup35 в качестве модели для изучения возникновения амилоидов и прионов через стадию обособленных жидких капель. Ранее было показано, что Sup35 образует обособленные жидкие капли в клетках дрожжей в ответ на физиологический стресс [1]. В нашей работе мы изучали скопления Sup35, возникающие в клетках при сильной сверхпродукции этого белка — и показали, что данные агрегаты возникают в результате обратимой фазовой сепарации Sup35, не опосредованной стрессом. Далее, мы показали, что длительное поддержание дрожжей с фазово-сепарированным Sup35 в состоянии стационарной культуры приводит к отвердеванию жидких капель и возникновению в части клеток амилоидных полимеров белка Sup35, которые затем могут наследоваться в клеточной линии как эпигенетическая детерминанта - прион [*PSI+*]. Также методом картирования протеазоустойчивых областей мы сравнили строение амилоидных фибрилл Sup35, возникающих в клетках дрожжей двумя способами: 1) из обособленной жидкой фазы, либо 2) под воздействием предсуществующей физической матрицы — дрожжевого приона [*PIN+*]. Мы обнаружили заметные различия в строении таких типов фибрилл, лежащие в важной для определения прионного фенотипа области. Данные отличия могут отражать влияние предсуществующей амилоидной матрицы на структуру возникающих *de novo* фибрилл.

**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. Phase separation of a yeast prion protein promotes cellular fitness // *Science*. 2018. 359(6371). pii: eaao5654. doi: 10.1126/science.aao5654.

- 2) Peskett TR, Rau F, O'Driscoll J, Patani R, Lowe AR, Saibil HR. A Liquid to Solid Phase Transition Underlying Pathological Huntingtin Exon1 Aggregation // Mol Cell. 2018. 70(4):588-601.e6. doi: 10.1016/j.molcel.2018.04.007. Epub 2018 May 10.