

УДК 576.31

ФОРМИРОВАНИЕ БИМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОНДЕНСАТОВ: РЕГУЛЯЦИЯ ЭМБРИОГЕНЕЗА НА КЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ

© 2021 г. М. А. Тихомирова^{a, b, c, *}, Е. В. Шеваль^{c, d}^aМосковский государственный университет им. М.В. Ломоносова, факультет биоинженерии и биоинформатики, Ленинские горы, 1, стр. 73, Москва, 119991 Россия^bИнститут биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, ул. Вавилова, 26, Москва, 119334 Россия^cНИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Ленинские горы, 1, стр. 40, Москва, 119991 Россия^dМосковский государственный университет им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, Ленинские горы, 1, стр. 12, Москва, 119991 Россия

*e-mail: mariiatikh@gmail.com

Поступила в редакцию 07.09.2020 г.

После доработки 19.10.2020 г.

Принята к публикации 25.10.2020 г.

Многие морфогенетические процессы в ходе онтогенеза определяются изменениями в структуре и функциях клеток эмбрионов. Наибольшую пластичность клеточной организации придают безмембранные органеллы или биомолекулярные конденсаты, которые могут формироваться в ядре или цитоплазме по механизму разделения фаз на границе жидкость-жидкость (liquid-liquid phase separation). Гибкость биогенеза биомолекулярных конденсатов и высокая динамика их компонентов позволяют быстро менять клеточную организацию, что влечет за собой изменения в судьбе клеток, и, как следствие, в ходе эмбриогенеза. В обзоре на примере одного из типов безмембранных структур – половых гранул, обсуждается связь пластичности клеточной организации с реализацией процессов раннего эмбриогенеза.

Ключевые слова: биомолекулярные конденсаты, половые гранулы, архитектурные некодирующие РНК, эмбриогенез

DOI: 10.31857/S0475145021020075

ВВЕДЕНИЕ

Органеллы в клетке можно подразделить на те, которые окружены мембранами, и те, у которых мембрана отсутствует. Хотя среди безмембранных органелл есть относительно стабильные образования с высоко упорядоченной организацией (микротрубочки, центриолы, рибосомы), большинство таких органелл представляет собой высоко лабильные ассоциаты различных макромолекул (прежде всего, РНК и белков). Такие структуры могут локализоваться как в ядре (ядрышки, тельца Кахаля, тельца гистонового локуса и т.д.), так и в цитоплазме (стресс-гранулы, Р-гранулы и т.д.). Все эти структуры представляют собой результат конденсации специфического набора молекул в локальной, не ограниченной мембранами области клетки. Для обозначения таких структур удобно использовать чисто описательный термин *безмембранные органеллы* (Боголюбов, 2019). Но в последние годы чаще используются термины *конденсаты* (Shin, Brangwynne, 2017) или *биомолекулярные конденсаты* (Sabari et al., 2020), отражающие ключевой принцип формирования этих структур.

Процессы эмбриогенеза сопровождаются формированием специфических биомолекулярных конденсатов. Наиболее известным примером клеточной дифференцировки такого типа является формирование половых гранул, присутствие которых определяет особенности последующей судьбы клеток, в которые эти гранулы попадают (Voronina et al., 2011). Биомолекулярные конденсаты формируются в результате процессов самоорганизации, что позволяет легко изменять их организацию, гибко реагируя на потребности клетки и условия окружающей среды (Misteli, 2001). По-видимому, именно эта гибкость и делает биомолекулярные конденсаты удобным инструментом для регуляции стремительных изменений в ходе эмбриогенеза.

МЕХАНИЗМЫ БИОГЕНЕЗА БИМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОНДЕНСАТОВ

Биомолекулярные конденсаты не окружены мембранами, что делает возможным постоянный обмен образующих их макромолекул с окружающим пространством клетки (с нуклеоплазмой

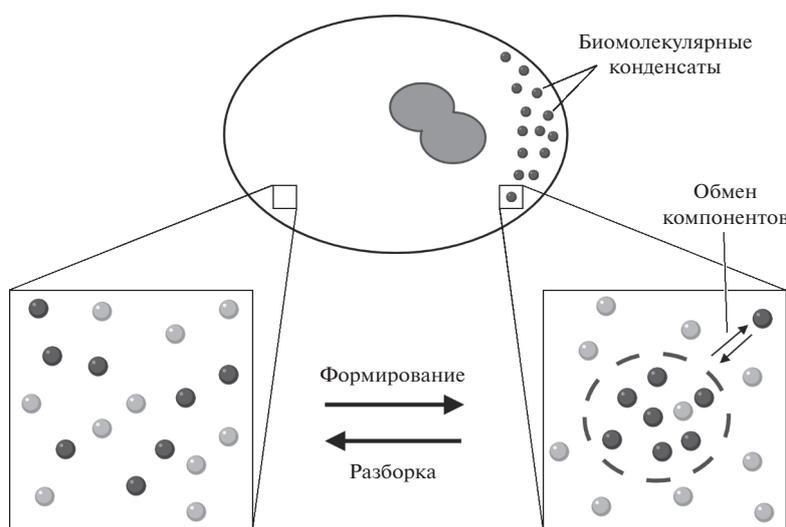


Рис. 1. Формирование безмембранных органелл. Основным физическим процессом, приводящим к формированию биомолекулярных конденсатов, является разделение фаз на границе жидкость-жидкость. В результате такого разделения, происходящего за счет слабых, но многочисленных взаимодействий между биологическими макромолекулами (РНК и белки), достигается высокая концентрация необходимых компонентов в составе структур, не окруженных мембранами. При этом структуры сохраняют высокую динамику, что выражается как в способности структур быстро собираться и разбираться, так и в постоянном обмене молекул между структурой и окружающим пространством (нуклеоплазма или цитозоль).

или цитозолем). Такие структуры образуются посредством процесса, известного как разделение фаз на границе жидкость-жидкость (liquid-liquid phase separation) (Banani et al., 2017; Sabari et al., 2020; Shin, Brangwynne, 2017). Чтобы разделение фаз происходило в клетках, концентрации макромолекул, которые составляют биомолекулярные конденсаты, должны превышать их концентрации насыщения или “предел растворимости” в цитоплазме или нуклеоплазме (Courchaine et al., 2016). Ниже этого уровня молекулы растворяются в окружающем клеточном растворе и формирование структур не происходит. Если концентрации насыщения превышена, дополнительные полимерные цепи конденсируются в своеобразные жидкие капли, что ведет к увеличению размера органелл. При этом, макромолекулы внутри и вне органелл постоянно обмениваются и находятся в равновесии (рис. 1).

Биомолекулярные конденсаты могут образовывать гомогенные по внутренней структуре образования, но часто они представляют собой сложные по архитектуре гетерогенные структуры, имеющие несколько обособленных частей, образованных несмешивающимися между собой фазами (Shin, Brangwynne, 2017). В частности, представлены данные в пользу того, что белки ядрышка способны формировать обособленные фазы, что лежит в основе формирования сложной структуры ядрышка (Feric et al., 2016).

Биомолекулярные конденсаты могут гибко реагировать на колебания температуры, pH и осмо-

лярности, поэтому некоторые из гранул образуются в условиях стресса (Palangi et al., 2017). Например, изменение тоничности окружающей клетки среды может приводить к изменению объема клетки, т.е. влиять на концентрацию макромолекул. Так, перевод клеток в гипотонические условия приводит к разборке ядрышек (Zatsepina et al., 1997a), а последующий возврат в изотонические условия приводит к формированию из компонентов разобранных ядрышек многочисленных телец, которые были названы интерфазными проядрышками (Zatsepina et al., 1997b). Аналогичным образом, перевод в гипертонические условия индуцирует формирование биомолекулярных конденсатов в цитоплазме (Bounedjah et al., 2012; Aulas et al., 2017; Jalihal et al., 2020). По-видимому, сходные механизмы реализуются и в половых клетках. Так, при задержке овуляции у *Caenorhabditis elegans* в ооцитах формируются крупные РНП-гранулы, которые содержат РНК-связывающие белки и материнские мРНК, подвергающиеся трансляционной репрессии (Jud et al., 2008). Формирование сходных РНП-гранул может быть индуцировано и в нормальных ооцитах под действием теплового шока, осмотического стресса или аноксии (Schisa et al., 2001; Jud et al., 2008; Noble et al., 2008; Patterson et al., 2011), что очень сходно с индукцией стресс-гранул в клетках млекопитающих (Corbet, Parker, 2019), а также стресс-гранул и Р-телец у дрожжей (Buchan et al., 2011; Shah et al., 2013).

Формирование безмембранных структур зависит в наибольшей степени от двух типов взаимодействий между биологическими макромолекулами. Большую роль в формировании конденсатов играют мультивалентные белок-белок и/или белок-РНК взаимодействия (Li et al., 2012; Vanani et al., 2016). Также биомолекулярные конденсаты содержат большое количество белков, в составе которых присутствуют участки с низкой сложностью (low sequence complexity domains), в которых содержатся многочисленные повторы как отдельных аминокислот, так и аминокислотных мотивов. Эти белки относят к группе внутренне неупорядоченных белков (intrinsically disordered proteins), которые содержат протяженные участки, не имеющие четко выраженной конформации (Tompa, 2012). Неупорядоченные участки могут слабо взаимодействовать друг с другом, и такие слабые мультивалентные взаимодействия являются одной из движущих сил разделения фаз (Kato et al., 2012; Lin et al., 2015; Molliex et al., 2015; Nott et al., 2015).

В формировании многих биомолекулярных конденсатов ведущую роль играют молекулы РНК (Mao et al., 2011; Shevtsov, Dundr, 2011; Kato et al., 2012), а выход молекул РНК из структуры может вести к ее разборке (Carron et al., 2012; Musinova et al., 2016). Молекулы РНК достаточно велики, что позволяет им выступать субстратом для мультивалентных взаимодействий (Falkenberg et al., 2017). Центром нуклеации биомолекулярных конденсатов могут выступать кодирующие РНК, как это происходит в случае телец гистонов локуса, формирование которых зависит от транскрипции мРНК коровых гистонов (Shevtsov, Dundr, 2011). Биогенез некоторых биомолекулярных конденсатов зависит от присутствия специальных некодирующих РНК, которые играют структурную роль. Такие РНК иногда называют архитектурными (architectural RNA, arcRNA) (Chujo et al., 2016).

ПОЛОВЫЕ ГРАНУЛЫ

Половые гранулы представляют собой цитоплазматические биомолекулярные конденсаты, необходимые для дифференцировки клеток половой линии. Эти органеллы были обнаружены в цитоплазме многих животных, и хотя состав половых гранул варьирует в зависимости от вида, белки Vasa, Tudor и Argonaute обнаруживаются в составе гранул от *C. elegans* до человека (Gao, Arkov, 2013).

У разных организмов половые гранулы могут носить разные названия, но во всех случаях они содержат материнские мРНК, необходимые для спецификации половых клеток, и определяют время трансляции мРНК, чтобы способствовать установлению линии половых клеток у ранних

эмбрионов (Marnik, Updike, 2019; Trcek, Lehmann, 2019; Lasko, 2020).

ПОЛОВЫЕ ГРАНУЛЫ У *Drosophila melanogaster*

Образование половых клеток у насекомых детерминируется расположенной на заднем полюсе ядра половой плазмой (рис. 2). Уже ранние электронно-микроскопические работы Мэховалда показали, что половая плазма содержит многочисленные гранулы, которые у насекомых называют половыми гранулами (Mahowald, 1962). Формирование гранул и специфическое накопление в них макромолекул имеет решающее значение для формирования половых клеток у дрозофилы. Например, эмбрионы, в которых не формируются гранулы или формируются маленькие гранулы, не образуют половых клеток (Arkov et al., 2006).

Формирование половых гранул у *Drosophila melanogaster* зависит от мРНК *osk*, которая накапливается в задней области ооцитов и ранних эмбрионов (Lehmann, Nüsslein-Volhard, 1986; Ephrussi, Lehmann, 1992). Развивающийся ооцит дрозофилы окружен питающими клетками, которые связаны между собой и с ооцитом каналами. Функция питающих клеток состоит в том, чтобы синтезировать мРНК, белки и другие материалы, необходимые для раннего развития, и депонировать их в растущем ооците. мРНК *osk* синтезируется питающими клетками, а затем поступает в ооцит. Транспорт в ооцит транскриптов *osk* и некоторых других мРНК зависит от кортикальных микротрубочек и активности динеинов и кинезинов (Glotzer et al., 1997; Bullock, Ish-Horowicz, 2001; Sinsimer et al., 2013), а накопление транскриптов *osk* зависит от F-актина (Sinsimer et al., 2013).

Однако, если транспорт зависит от элементов цитоскелета, формирование гранул зависит от взаимодействия транскриптов *osk* друг с другом. Интересно, что в эти взаимодействия вовлечены компоненты комплекса сращивания экзонов (exon-exon junction complex), благодаря чему в половых гранулах накапливаются только сплайсированные транскрипты (Nachet, Ephrussi, 2004). Кроме того, с *osk* связываются факторы, регулирующие трансляцию, например, РНК-связывающий белок Bruno, который репрессирует трансляцию в ходе транспорта (Castagnetti et al., 2000; Chekulaeva et al., 2006; Kim et al., 2015) и одновременно способствует олигомеризации транскриптов мРНК (Chekulaeva et al., 2006).

На заднем полюсе ооцита мРНК *osk* транслируется в две изоформы белка: длинную изоформу, называемую Long Oskar, и короткую изоформу, называемую Short Oskar. В формировании половых гранул ключевую роль играет короткая изоформа белка Oskar (Markussen et al., 1995). Oskar

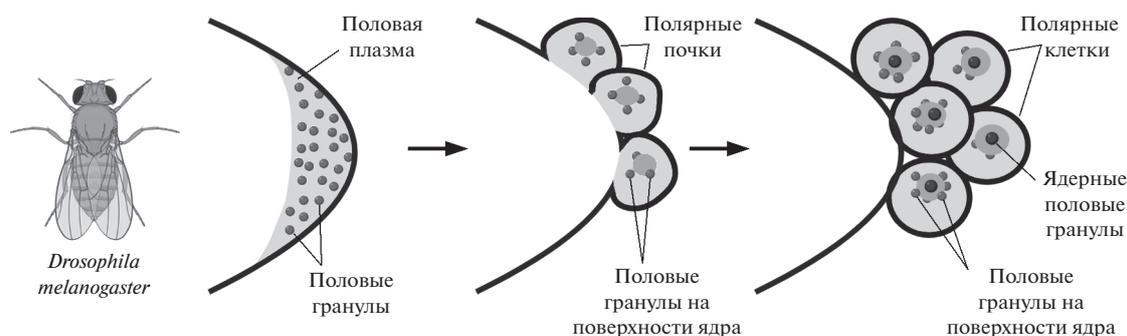


Рис. 2. Организация половых гранул в раннем развитии *D. melanogaster*. В только что оплодотворенном яйце гранулы равномерно распределены по половой плазме, через 1.5–3 ч на заднем конце эмбриона формируются полярные почки, которые потом становятся полярными клетками. В полярных почках половые гранулы располагаются около ядер, во время образования полярных клеток дополнительно формируются ядерные половые гранулы.

взаимодействует с еще одним белком половых гранул – Vasa, что является, по-видимому, ключевым событием в формировании половых гранул (Breitwieser et al., 1996). Показано, что короткая изоформа белка Oskar способна формировать гранулы в отсутствие других компонентов половых гранул в культивируемых клетках дрозофилы и клетках человека (Kistler et al., 2018). Эта способность зависит от присутствия в белке внутренне неупорядоченных участков (Krishnakumar et al., 2018).

Важную роль в формировании половых гранул также играет белок Tudor (Thomson, Lasko, 2004; Arkov et al., 2006), который содержит 11 доменов Tudor, способных связывать симметрично диметилированные аргинины. Tudor связывает белки, в составе которых есть метилированные аргинины, например, белок Aubergine (Kirino et al., 2010b; Liu et al., 2010), который связывает piRNA. Метилированные аргинины есть также в составе белка Vasa (Kirino et al., 2010a).

Уже в ранних электронно-микроскопических работах было показано, что половые гранулы у *D. melanogaster* имеют неоднородную структуру, во время оогенеза они состоят из гранул размером 150–200 нм и содержат более мелкий гранулярный или фибриллярный компонент, а также часто имеют полость в центре (Mahowald, 1962). Показано, что белки Aubergine и Tudor формируют в половых гранулах частично перекрывающиеся фазы, а после формирования половых клеток в гранулах белок Aubergine располагается вокруг кластера белка Tudor (Vo et al., 2019). Т.е. половые гранулы *D. melanogaster* могут представлять собой гетерогенные конденсаты с сосуществующими двумя фазами.

Функция половых гранул осуществляется за счет накапливающихся в их составе инактивированных транскриптов различных мРНК. В половых гранулах специфически накапливается приблизительно 200 типов молекул мРНК (Frise et al., 2010). Некоторые из этих мРНК кодируют белки,

которые играют важную роль в процессах развития. Так, белок Nanos участвует в формировании передне-заднего градиента, который необходим для закладки передне-задней оси эмбриона (Gavis, Lehmann, 1992). Накопление мРНК связано с диффузией молекул и последующим их закрыванием (entrapment) внутри гранул (Forrest, Gavis, 2003). Интересно, что различные мРНК образуют так называемые гомотипические кластеры, т.е. скопления молекул мРНК одного типа (Trcek et al., 2015). По-видимому, сначала в гранулы включаются единичные молекулы мРНК, которые затем рекрутируют дополнительные транскрипты тех же генов, что ведет к формированию кластеров молекул мРНК (Niepielko et al., 2018). Механизмы формирования гомотипических кластеров малоизвестны. С одной стороны, некоторые данные говорят о том, что формирование таких кластеров зависит от присутствия особых последовательностей в 3' некодирующих регионах транскриптов (Eagle et al., 2018), другие данные свидетельствуют в пользу того, что формирование кластеров не зависит от присутствия в молекулах мРНК каких-либо специальных последовательностей, а представляет собой обособление обогащенных различными мРНК фаз внутри зародышевых гранул (Trcek et al., 2020).

Также необходимо отметить, что в эмбрионе могут формироваться два типа половых гранул: цитоплазматические гранулы, также называемые “полярными гранулами”, которые связываются с молекулами материнской мРНК и способствуют образованию первичных половых клеток, и внутриядерные половые гранулы, которые способствуют митотическому делению первичных половых клеток (Kistler et al., 2018) (рис. 2). Формирование обоих типов гранул зависит от короткой изоформы белка Oskar.

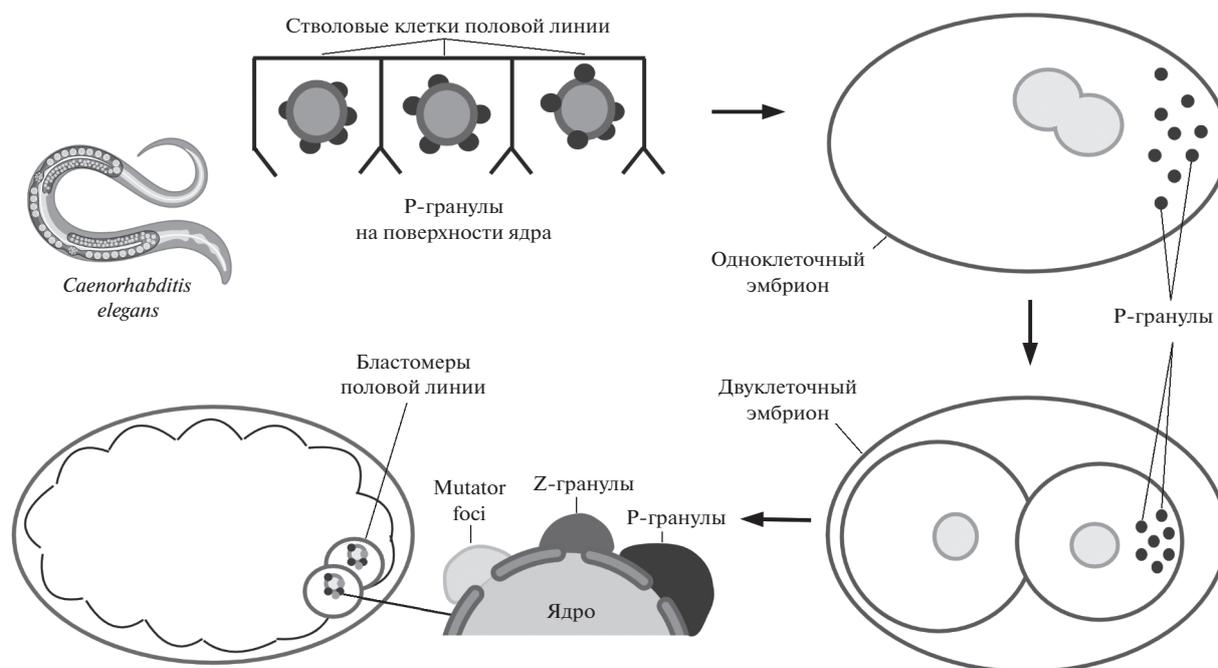


Рис. 3. Формирование Р-гранул у *C. elegans*. Р-гранулы располагаются на поверхности ядер в клетках-предшественниках ооцитов, ко времени созревания ооцитов Р-гранулы отделяются от ядер и распределяются по цитоплазме. У одноклеточного эмбриона Р-гранулы располагаются в задней части, такая неравномерная локализация сохраняется в последующие деления клеток. Между 2 и 8 клеточной стадии, на момент образования примерно 100 клеток, гранулы опять начинают локализоваться на поверхности ядер и на этой стадии формируется три типа гранулы – Р-гранулы, Z-гранулы и Mutator foci.

Р-ГРАНУЛЫ *Caenorhabditis elegans*

Половые гранулы *C. elegans* называют Р-гранулами, так как эти гранулы накапливаются в бластомерах, из которых формируются половые клетки (Р-линия). Р-гранулы присутствуют в линии половых клеток на протяжении всего цикла жизни червя (рис. 3). Они располагаются на поверхности ядер предшественников ооцитов, которые формируют синцитий, но после целлюляризации постепенно распределяются по цитоплазме. После оплодотворения Р-гранулы сосредотачиваются на заднем конце клетки, ассиметричное распределение Р-гранул повторяется в течении последующих четырех клеточных делений, что в итоге приводит к формированию Р-бластомера, клетки, ответственной за развитие половой линии (Seydoux, 2018). Между 2 и 8 клеточной стадии гранулы опять начинают локализоваться на поверхности ядер, причем имеются данные, что на этой стадии формируется три типа гранул – Р-гранулы, Z-гранулы и Mutator foci (Wan et al., 2018).

После оплодотворения в зиготе Р-гранулы демонстрируют динамичное поведение, они постоянно перемещаются с током цитоплазмы (Hird et al., 1996). Причем, потоки гранул от переднего конца к заднему и обратно уравновешены: по ходу движения от заднего конца к переднему Р-гранулы постепенно разбираются, и наоборот

по мере движения материала Р-гранул к заднему концу конденсируются (Brangwynne et al., 2009).

Р-гранулы гетерогенны по локализации и, вероятно, функциям. Это гетерогенность связана с присутствием белков с внутренне неупорядоченными доменами разных типов, которые отвечают за особенности формирования и функционирования Р-гранул. Так, белки GLH-1, GLH-2, GLH-4, RDE-12 и DDX-19 содержат FG-повторы, которые сходны с FG-повторами нуклеопоринов (Sheth et al., 2010). В синцитии, сформированном половыми клетками, Р-гранулы связаны с ядром, непосредственно контактируя при этом с ядерными порами (Pitt et al., 2000). FG-нуклеопорины образуют барьер в центральном канале ядерной поры, через который проникают белки и РНК в ходе ядерного экспорта и импорта (Hayama et al., 2017; Zilman, 2018). Р-гранулы контролируют проникновение в цитоплазму половых клеток транскриптов некоторых генов, которые вовлечены в процессы функционирования соматических клеток, т.е. выступают в качестве регулятора транскриптома половых клеток (Knutson et al., 2017). Кроме того, у *C. elegans* нуклеопорины необходимы для обеспечения ассоциации Р-гранул с ядерными порами (Updike, Strome, 2009), а гомолог нуклеопорина позвоночных Nup98 (CeNup98) локализуется также и в перинуклеарных Р-грану-

лах синцития линии половых клеток, в которых CeNup98 связан с транскрипционно репрессированной мРНК *nos-2* (Voronina, Seydoux, 2010). По-видимому, экспортируемая мРНК попадает из поры сразу в Р-гранулы, которые накапливают большие количества мРНК в еще неактивных половых клетках, и предположительно репрессируют трансляцию этих РНК (Sheth et al., 2010).

Некоторые белки Р-гранул содержат более или менее протяженные участки, обогащенные повторами аргининов и глицинов (RG- или RGG-мотивы). Аргинины в составе как RG так и RGG повторов метилируются (Thandapani et al., 2013), также для них характерна неспецифическая РНК-связывающая активность (Chong et al., 2018). Такие повторы есть в белках PGL-1 и PGL-3, а также в белке LAF-1. Для этих белков показана способность формировать конденсаты *in vitro* (Elbaum-Garfinkle et al., 2015; Saha et al., 2016). PGL-1 и PGL-3 способны формировать конденсаты благодаря присутствию димеризационного домена, а RG-повторы необходимы для связывания РНК и привлечения других белков (Hanazawa et al., 2011). По-видимому, участки белков, содержащие RG- и RGG-мотивы, часто вовлечены в формирование различных биомолекулярных конденсатов. Так, недавно было показано, что формирование одного из доменов ядрышка – плотного фибриллярного компонента, зависит от взаимодействий между собой обогащенных RGG-мотивами N-терминальных участков фибрилларина (FBL) (Yao et al., 2019).

Наконец, белки MEG-1, MEG-2, MEG-3 и MEG-4 содержат длинные неупорядоченные N-концевые участки, обогащенные серинами (Wang et al., 2014). MEG-3 способен образовывать конденсаты *in vitro* (Lee et al., 2020), и, по-видимому, формирует относительно стабильную часть Р-гранул, с которой взаимодействуют более динамичные компоненты (Putnam et al., 2019). Благодаря наличию неупорядоченных белковых доменов, белок MEG-3 конденсирует мРНК (Lee et al., 2020). Р-гранулы эмбриона удерживают мРНК, не связанные с рибосомами до момента их деградации или трансляции в бластомере половой линии Р4.

Закладка передне-задней оси в зиготе *C. elegans* определяется токами в цитоплазме, индуцируемыми сперматозоидом при оплодотворении (Kimura, Kimura, 2020). Р-гранулы формируются только в задней части одноклеточного эмбриона благодаря градиенту белка MEX-5 (Brangwynne et al., 2009). По-видимому, этот градиент регулирует фазовый переход, ведущий к формированию Р-гранул, через регулирование пула доступных РНК. В системе *in vitro* показано, что добавление РНК к очищенным PGL-3 и MEG-3 снижает концентрацию белка, необходимую для индукции фа-

зового перехода (Saha et al., 2016; Smith et al., 2016). MEX-5 связывается с молекулами РНК на переднем конце зиготы, таким образом уменьшая пул молекул РНК, который используется для формирования Р-гранул. На заднем конце клетки отсутствие MEX-5 позволяет MEG-3 и PGL-3 связывать РНК, что облегчает формирование Р-гранул (рис. 3).

БИОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ КОНДЕНСАТЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ЗАЩИТЕ КЛЕТОК ПОЛОВОЙ ЛИНИИ ОТ СТРЕССА

Клетки половой линии потенциально бессмертны, поэтому защита этих клеток от стресса имеет особое значение. В ооцитах накапливаются значительные количества материнских мРНК, многие из которых остаются нетранслируемыми в течение длительного времени. Повреждение этих мРНК может представлять особую опасность для последующего развития зародыша. Одним из распространенных вариантов ответа на клеточный стресс с целью защиты гамет, является сборка гранул, состоящих из белков и РНК (Schisa, 2019). Индуцированные стрессом гранулы были описаны у позвоночных и беспозвоночных, однако их функция остается в значительной степени неизвестной.

Среди гранул, которые образуются в соматических клетках в условиях стресса, выделяют стресс-гранулы и тельца процессинга (Р-тельца) (Kedersha et al., 2005). Одной из ключевых реакций на стресс является ингибирование трансляции и формирование стресс-гранул, содержащих консервативные РНК-связывающие белки TIA-1 и TIAR. Стресс-гранулы содержат нетранслируемые мРНК (Khong et al., 2017), и принято считать, что формирование стресс-гранул позволяет быстро восстановить трансляцию после завершения стресса (Buchan, Parker, 2009). Р-тельца, по-видимому, представляют собой сайты деградации мРНК (Decker, Parker, 2012), но они также способны накапливать в себе трансляционно неактивную мРНК (Hubstenberger et al., 2017), защищая ее от деградации с возможностью быстро активировать трансляцию. Р-тельца и стресс-гранулы хотя и отличаются по составу и свойствам, но имеют отдельные общие компоненты (Ivanov et al., 2019).

Несколько компонентов Р-телец участвуют в локализации мРНК *osk* и трансляционной репрессии (Fan et al., 2011). Белок Cup трансляционно репрессирует мРНК *osk* у *D. melanogaster* и играет важную роль в поддержании ее стабильности. В отсутствие Cup компоненты комплекса Oskar не локализуются в развивающемся ооците (Broyer et al., 2017). Локализация мРНК *osk* на заднем полюсе ооцита дрозофилы особенно важна для эмбрионального развития, поскольку она играет важную роль для формирования будущей половой линии.

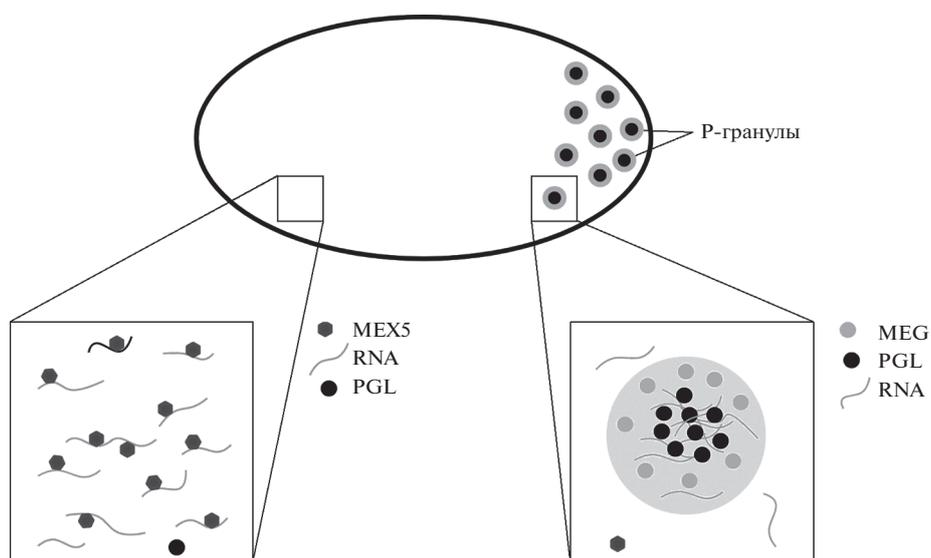


Рис. 4. Регуляция формирования Р-гранул у *C. elegans* путем конкурентного связывания с РНК белков Р-гранул и белка MEX5. Разделение фаз в передней части эмбриона *C. elegans* подавляется за счет присутствия там белка MEX5, взаимодействующего с молекулами РНК. В задней части эмбриона белок PGL связывается с РНК в результате чего, по-видимому, происходит сборка Р-гранул за счет разделения фаз. Белки PGL формируют жидкую фазу вокруг которой конденсируются белки MEG, имеющие более плотную структуру, похожую на гель.

Белок DAZL является важным регулятором развития половых клеток (Rosario et al., 2019), он вовлечен в активацию трансляции мРНК при созревании ооцитов и раннем эмбриональном развитии (Chen et al., 2011). В отсутствие белка DAZL мыши стерильны и не формируют половые клетки (Lin, Page, 2005). В половых клетках самцов мышей DAZL необходим для формирования стресс-гранул, влияющих на выживание половых клеток при тепловом стрессе (Kim et al., 2012).

Белок стресс-гранул TIAR-1 изучался в ооцитах *C. elegans* при различных стрессовых условиях и, по-видимому, защищает зародышевую линию от неблагоприятного действия теплового шока. У червей с мутациями в белке TIAR-1 было значительное снижение фертильности (Huelgas-Morales et al., 2016). У эмбрионов *C. elegans* окислительный стресс, голодание и солевой стресс вызывают перемещение убиквитина, протеасом и белка TIAR-2 в отдельные области, называемые ядерными гранулами, вызванными стрессом (stress induced nuclear granules, SING) (Sampuda et al., 2017). У эмбрионов, содержащих SING прекращается деление клеток.

Интересно, но формирование телец, содержащих мРНК может происходить не только как результат реакции клетки на стресс, но и в нормальных условиях. Недавно были обнаружены новые рибонуклеопротеиновые гранулы в цитоплазме ооцитов *Xenopus laevis*, которые были названы L-тельцами (Neil et al., 2020). L-тельца содержат мРНК, которые накапливаются в цитоплазме ооцитов в ходе созревания. Протеом L-телец более чем на две трети состоит из белков, которые явля-

ются компонентами ранее описанных цитоплазматических гранул, в том числе стресс-гранулы, Р-телец, половых гранул, но остальная часть белков является уникальной для этих органелл. По-видимому, молекулы мРНК в L-тельцах выполняют структурную (архитектурную) функцию. В ооцитах упаковка материнских мРНК в стабильные гранулы, такие как L-тельца, может быть важным механизмом для подавления трансляции в течение длительных периодов времени (Neil et al., 2020). Также важно отметить, что формирование описанных выше органелл, содержащих мРНК, может являться крайней формой обособления молекул в цитоплазме. Накопление отдельных мРНК может происходить и отдельно от каких-либо органелл, причем этот процесс сопряжен с трансляцией (Samacoits et al., 2020).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этом обзоре мы сосредоточились на наиболее изученном случае регуляции эмбриогенеза с помощью безмембранных структур (половых гранул), однако приведенный материал не исчерпывает случаи регуляции эмбриогенеза и дифференцировок биомолекулярных конденсатов. Так, например, ядерные тельца вовлечены в процесс перехода от материнского к зиготическому типу экспрессии генов (материнско-зиготический переход) (Arias Escayola, Neugebauer, 2018). Скорее всего, мы находимся в самом начале изучения роли биомолекулярных конденсатов в регуляции процессов эмбриогенеза и дифференцировки. С

чем же связана столь важная роль именно этого типа органелл?

Как уже упоминалось выше, формирование биомолекулярных конденсатов происходит путем самоорганизации. Еще в ранних работах по изучению механизмов самоорганизации было отмечено, что такой способ позволяет добиваться большой гибкости в структуре и составе (а значит и функции) органелл, позволяет гибко реагировать на изменения в составе клетки и вокруг нее (Misteli, 2001). Это особенность ярко проявляется, например, в изменениях структуры Р-гранул в ходе гаметогенеза и раннего развития *C. elegans* (рис. 3). Однако не менее важным является и то, что формирование крупных конденсатов позволяет регулировать целые комплексы макромолекул. Причем, эти комплексы могут быть легко перемещены в определенные части клетки, что особенно важно для процессов раннего эмбриогенеза, когда происходит пространственная дифференцировка зародыша. Также обращает внимание, что высокая пластичность биомолекулярных конденсатов приводит к возможности формировать на единой основе очень разные структуры. Половые гранулы имеют много общего с образующимися при стрессе стресс-гранулами и Р-тельцами. Обе группы структур накапливают мРНК, однако это преследует принципиально разные цели – адаптация клетки к стрессу и обеспечения раннего эмбриогенеза. Т.е. на одной основе могут формироваться разные типы структур, которые могут выполнять функции специфические для определенных этапов развития.

Таким образом, изучение механизмов биогенеза биомолекулярных конденсатов уже сейчас позволяет на новом уровне взглянуть на роль клеточных механизмов в регуляции онтогенетических процессов. Невероятная гибкость, обеспечиваемая основным механизмом формирования – разделением фаз на границе жидкость-жидкость – играет важную роль в обеспечение гибкости процессов эмбриогенеза.

БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаем признательность С.Е. Дмитриеву и Ю.В. Храмовой за обсуждение и ценные замечания.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 18-14-00195 для Е.В.Ш.) и Российского фонда фундаментальных исследований (грант Аспиранты 20-34-90156 для М.А.Т.).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящий обзор не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что какой-либо конфликт интересов отсутствует.

ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы внесли одинаковый вклад в подготовку и написание текста обзора.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Боголюбов Д.С.* Безмембранные органеллы эукариотической клетки: основные понятия и принципы формирования // Цитология. 2019. Т. 61. С. 683–703.
- Arias Escayola D, Neugebauer K.M.* Dynamics and function of nuclear bodies during embryogenesis // *Biochemistry*. 2018. V. 57. P. 2462–2469.
- Arkov A.L., Wang J-Y.S., Ramos A. et al.* The role of Tudor domains in germline development and polar granule architecture // *Development*. 2006. V. 133. P. 4053–4062.
- Aulas A, Fay M.M., Lyons S.M. et al.* Stress-specific differences in assembly and composition of stress granules and related foci // *J. Cell. Sci.* 2017. V. 130. P. 927–937.
- Banani S.F., Lee H.O., Hyman A.A. et al.* Biomolecular condensates: organizers of cellular biochemistry // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2017. V. 18. P. 285–298.
- Banani S.F., Rice A.M., Peeples W.B. et al.* Compositional control of phase-separated cellular bodies // *Cell*. 2016. V. 166. P. 651–663.
- Bounedjah O., Hamon L., Savarin P. et al.* Macromolecular crowding regulates assembly of mRNA stress granules after osmotic stress: new role for compatible osmolytes // *J. Biol. Chem.* 2012. V. 287. P. 2446–2458.
- Brangwynne C.P., Eckmann C.R., Courson D.S. et al.* Germline P granules are liquid droplets that localize by controlled dissolution/condensation // *Science*. 2009. V. 324. P. 1729–1732.
- Breitwieser W., Markussen F.H., Horstmann H. et al.* Oskar protein interaction with Vasa represents an essential step in polar granule assembly // *Genes Dev.* 1996. V. 10. P. 2179–2188.
- Broyer R.M., Monfort E., Wilhelm J.E.* Cup regulates oskar mRNA stability during oogenesis // *Dev. Biol.* 2017. V. 421. P. 77–85.
- Buchan J.R., Parker R.* Eukaryotic stress granules: the ins and outs of translation // *Mol. Cell*. 2009. V. 36. P. 932–941.
- Buchan J.R., Yoon J.-H., Parker R.* Stress-specific composition, assembly and kinetics of stress granules in *Saccharomyces cerevisiae* // *J. Cell Sci.* 2011. V. 124. P. 228–239.
- Bullock S.L., Ish-Horowicz D.* Conserved signals and machinery for RNA transport in *Drosophila* oogenesis and embryogenesis // *Nature*. 2001. V. 414. P. 611–616.

- Carron C., Balor S., Delavoie F. et al. Post-mitotic dynamics of pre-nucleolar bodies is driven by pre-rRNA processing // *J. Cell Sci.* 2012. V. 125. P. 4532–4542.
- Castagnetti S., Hentze M.W., Ephrussi A. Control of oskar mRNA translation by Bruno in a novel cell-free system from *Drosophila* ovaries // *Development.* 2000. V. 127. P. 1063–1068.
- Chekulaeva M., Hentze M.W., Ephrussi A. Bruno acts as a dual repressor of oskar translation, promoting mRNA oligomerization and formation of silencing particles // *Cell.* 2006. V. 124. P. 521–533.
- Chen J., Melton C., Suh N. et al. Genome-wide analysis of translation reveals a critical role for deleted in azoospermia-like (Dazl) at the oocyte-to-zygote transition // *Genes Dev.* 2011. V. 25. P. 755–766.
- Chong P.A., Vernon R.M., Forman-Kay J.D. RGG/RG motif regions in RNA binding and phase separation // *J. Mol. Biol.* 2018. V. 430. P. 4650–4665.
- Chujo T., Yamazaki T., Hirose T. Architectural RNAs (arcRNAs): a class of long noncoding RNAs that function as the scaffold of nuclear bodies // *Biochim. Biophys. Acta.* 2016. V. 1859. P. 139–146.
- Corbet G.A., Parker R. RNP granule formation: lessons from p-bodies and stress granules // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 2019. V. 84. P. 203–215.
- Courchaine E.M., Lu A., Neugebauer K.M. Droplet organelles? // *EMBO J.* 2016. V. 35. P. 1603–1612.
- Decker C.J., Parker R. P-bodies and stress granules: possible roles in the control of translation and mRNA degradation // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2012. V. 4. № 9:a012286.
- Eagle W.V.I., Yeboah-Kordieh D.K., Niepielko M.G. et al. Distinct cis-acting elements mediate targeting and clustering of *Drosophila* polar granule mRNAs // *Development.* 2018. V. 145. P. dev.164657.
- Elbaum-Garfinkle S., Kim Y., Szczepaniak K. et al. The disordered P granule protein LAF-1 drives phase separation into droplets with tunable viscosity and dynamics // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2015. V. 112. P. 7189–7194.
- Ephrussi A., Lehmann R. Induction of germ cell formation by oskar // *Nature.* 1992. V. 358. P. 387–392.
- Falkenberg C.V., Carson J.H., Blinov M.L. Multivalent molecules as modulators of RNA granule size and composition // *Biophys. J.* 2017. V. 113. P. 235–245.
- Fan S.-J., Marchand V., Ephrussi A. *Drosophila* Ge-1 promotes P body formation and oskar mRNA localization // *PLoS One.* 2011. V. 6. P. e20612.
- Feric M., Vaidya N., Harmon T.S. et al. Coexisting liquid phases underlie nucleolar subcompartments. // *Cell.* 2016 V. 165. P. 1686–1697.
- Forrest K.M., Gavis E.R. Live imaging of endogenous RNA reveals a diffusion and entrapment mechanism for nanos mRNA localization in *Drosophila* // *Curr. Biol.* 2003. V. 13. P. 1159–1168.
- Frise E., Hammonds A.S., Celniker S.E. Systematic image-driven analysis of the spatial *Drosophila* embryonic expression landscape // *Mol. Syst. Biol.* 2010. V. 6. P. 345.
- Gao M., Arkov A.L. Next generation organelles: structure and role of germ granules in the germline // *Mol. Reprod. Dev.* 2013. V. 80. P. 610–623.
- Gavis E.R., Lehmann R. Localization of nanos RNA controls embryonic polarity // *Cell.* 1992. V. 71. P. 301–313.
- Glotzer J.B., Saffrich R., Glotzer M. et al. Cytoplasmic flows localize injected oskar RNA in *Drosophila* oocytes // *Curr. Biol.* 1997. V. 7. P. 326–337.
- Hachet O., Ephrussi A. Splicing of oskar RNA in the nucleus is coupled to its cytoplasmic localization // *Nature.* 2004. V. 428. P. 959–963.
- Hanazawa M., Yonetani M., Sugimoto A. PGL proteins self associate and bind RNPs to mediate germ granule assembly in *C. elegans* // *J. Cell. Biol.* 2011. V. 192. P. 929–937.
- Hayama R., Rout M.P., Fernandez-Martinez J. The nuclear pore complex core scaffold and permeability barrier: variations of a common theme // *Curr. Opin. Cell. Biol.* 2017. V. 46. P. 110–118.
- Hird S.N., Paulsen J.E., Strome S. Segregation of germ granules in living *Caenorhabditis elegans* embryos: cell-type-specific mechanisms for cytoplasmic localisation // *Development.* 1996. V. 122. P. 1303–1312.
- Hubstenberger A., Courel M., Bénard M. et al. P-body purification reveals the condensation of repressed mRNA regulons // *Mol. Cell.* 2017. V. 68. P. 144–157.e5.
- Huelgas-Morales G., Silva-García C.G., Salinas L.S. et al. The stress granule RNA-binding protein TIAR-1 protects female germ cells from heat shock in *Caenorhabditis elegans* // *G3.* 2016. V. 6. P. 1031–1047.
- Ivanov P., Kedersha N., Anderson P. Stress granules and processing bodies in translational control // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2019. V. 11. P. a032813.
- Jalihal A.P., Pitchiaya S., Xiao L. et al. Multivalent proteins rapidly and reversibly phase-separate upon osmotic cell volume change // *Mol Cell.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.08.004>
- Jud M.C., Czerwinski M.J., Wood M.P. et al. Large P body-like RNPs form in *C. elegans* oocytes in response to arrested ovulation, heat shock, osmotic stress, and anoxia and are regulated by the major sperm protein pathway // *Dev. Biol.* 2008. V. 318. P. 38–51.
- Kato M., Han T.W., Xie S. et al. Cell-free formation of RNA granules: low complexity sequence domains form dynamic fibers within hydrogels // *Cell.* 2012. V. 149. P. 753–767.
- Kedersha N., Stoecklin G., Ayodele M. et al. Stress granules and processing bodies are dynamically linked sites of mRNP remodeling // *J. Cell. Biol.* 2005. V. 169. P. 871–884.
- Khong A., Matheny T., Jain S. et al. The stress granule transcriptome reveals principles of mRNA accumulation in stress granules // *Mol. Cell.* 2017. V. 68. P. 808–820.e5.
- Kim B., Cooke H.J., Rhee K. DAZL is essential for stress granule formation implicated in germ cell survival upon heat stress // *Development.* 2012. V. 139. P. 568–578.
- Kim G., Pai C.-I., Sato K. et al. Region-specific activation of oskar mRNA translation by inhibition of Bruno-mediated repression // *PLoS Genet.* 2015. V. 11. P. e1004992.
- Kimura K., Kimura A. Cytoplasmic streaming drifts the polarity cue and enables posteriorization of the *Caenorhabditis elegans* zygote at the side opposite of sperm entry // *Mol. Biol. Cell.* 2020. V. 31. P. 1765–1773.
- Kirino Y., Vourekas A., Kim N. et al. Arginine methylation of vasa protein is conserved across phyla // *J. Biol. Chem.* 2010a. V. 285. P. 8148–8154.

- Kirino Y., Vourekas A., Sayed N. et al. Arginine methylation of Aubergine mediates Tudor binding and germ plasm localization // *RNA*. 2010b. V. 16. P. 70–78.
- Kistler K.E., Trcek T., Hurd T.R. et al. Phase transitioned nuclear Oskar promotes cell division of *Drosophila* primordial germ cells // *Elife*. 2018. V. 7. P. e37949.
- Knutson A.K., Egelhofer T., Rechtsteiner A. et al. Germ granules prevent accumulation of somatic transcripts in the adult *Caenorhabditis elegans* germline // *Genetics*. 2017. V. 206. P. 163–178.
- Krishnakumar P., Riemer S., Perera R. et al. Functional equivalence of germ plasm organizers // *PLoS Genet*. 2018. V. 14. P. e1007696.
- Lasko P. Patterning the *Drosophila* embryo: A paradigm for RNA-based developmental genetic regulation // *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*. 2020. <https://doi.org/10.1002/wrna.1610>
- Lee C.-Y.S., Putnam A., Lu T. et al. Recruitment of mRNAs to P granules by condensation with intrinsically-disordered proteins // *Elife*. 2020. V. 9. P. e52896.
- Lehmann R., Nüsslein-Volhard C. Abdominal segmentation, pole cell formation, and embryonic polarity require the localized activity of oskar, a maternal gene in *Drosophila* // *Cell*. 1986. V. 47. P. 141–152.
- Lin Y., Page D.C. Dazl deficiency leads to embryonic arrest of germ cell development in XY C57BL/6 mice // *Dev. Biol.* 2005. V. 288. P. 309–316.
- Lin Y., Protter D.S.W., Rosen M.K. et al. Formation and maturation of phase-separated liquid droplets by RNA-binding proteins // *Mol Cell*. 2015. V. 60. P. 208–219.
- Li P., Banjade S., Cheng H-C. et al. Phase transitions in the assembly of multivalent signalling proteins // *Nature*. 2012. V. 483. P. 336–340.
- Liu H., Wang J.-Y.S., Huang Y. et al. Structural basis for methylarginine-dependent recognition of Aubergine by Tudor // *Genes Dev*. 2010. V. 24. P. 1876–1881.
- Mahowald A.P. Fine structure of pole cells and polar granules in *Drosophila melanogaster* // *J. Exp. Zool.* 1962. V. 151. P. 201–215.
- Mao Y.S., Sunwoo H., Zhang B. et al. Direct visualization of the co-transcriptional assembly of a nuclear body by non-coding RNAs // *Nat. Cell Biol.* 2011. V. 13. P. 95–101.
- Markussen F.H., Michon A.M., Breitwieser W. et al. Translational control of oskar generates short OSK, the isoform that induces pole plasma assembly // *Development*. 1995. V. 121. P. 3723–3732.
- Marnik E.A., Updike D.L. Membraneless organelles: P granules in *Caenorhabditis elegans* // *Traffic*. 2019. V. 20. P. 373–379.
- Misteli T. The concept of self-organization in cellular architecture // *J. Cell Biol.* 2001. V. 155. P. 181–185.
- Molliex A., Temirov J., Lee J et al. Phase separation by low complexity domains promotes stress granule assembly and drives pathological fibrillization // *Cell*. 2015. V. 163. P. 123–133.
- Musinova Y.R., Lisitsyna O.M., Sorokin D.V. et al. RNA-dependent disassembly of nuclear bodies // *J. Cell Sci*. 2016. V. 129. P. 4509–4520.
- Neil C.R., Jeschonek S.P., Cabral S.E. et al. L-bodies are novel RNA-protein condensates driving RNA transport in *Xenopus* oocytes // *BioRxiv preprint* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.08.084814>
- Niepielko M.G., Eagle W.V.I., Gavis E.R. Stochastic seeding coupled with mRNA self-recruitment generates heterogeneous drosophila germ granules // *Curr. Biol.* 2018. V. 28. P. 1872–1881.e3.
- Noble S.L., Allen B.L., Goh L.K. et al. Maternal mRNAs are regulated by diverse P body-related mRNP granules during early *Caenorhabditis elegans* development // *J. Cell Biol.* 2008. V. 182. P. 559–572.
- Nott T.J., Petsalaki E., Farber P. et al. Phase transition of a disordered nuage protein generates environmentally responsive membraneless organelles // *Mol. Cell*. 2015. V. 57. P. 936–947.
- Palangi F., Samuel S.M., Thompson I.R. et al. Effects of oxidative and thermal stresses on stress granule formation in human induced pluripotent stem cells // *PLoS One*. 2017. V. 12. P. e0182059.
- Patterson J.R., Wood M.P., Schisa J.A. Assembly of RNP granules in stressed and aging oocytes requires nucleoporins and is coordinated with nuclear membrane blebbing // *Dev. Biol.* 2011. V. 353. P. 173–185.
- Pitt J.N., Schisa J.A., Priess J.R. P granules in the germ cells of *Caenorhabditis elegans* adults are associated with clusters of nuclear pores and contain RNA // *Dev. Biol.* 2000. V. 219. P. 315–333.
- Putnam A., Cassani M., Smith J. et al. A gel phase promotes condensation of liquid P granules in *Caenorhabditis elegans* embryos // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2019. V. 26. P. 220–226.
- Rosario R., Crichton J.H., Stewart H.L. et al. Dazl determines primordial follicle formation through the translational regulation of Tex14 // *FASEB J.* 2019. V. 33. P. 14221–14233.
- Sabari B.R., Dall'Agnes A., Young R.A. Biomolecular condensates in the nucleus // *Trends Biochem. Sci.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2020.06.007>
- Saha S., Weber C.A., Nusch M. et al. Polar positioning of phase-separated liquid compartments in cells regulated by an mRNA competition mechanism // *Cell*. 2016. V. 166. P. 1572–1584.e16.
- Chouaib R., Safieddine A., Pichon X. et al. A dual protein-mRNA localization screen reveals compartmentalized translation and widespread co-translational RNA targeting // *Dev. Cell*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2020.07.010>
- Sampuda K.M., Riley M., Boyd L. Stress induced nuclear granules form in response to accumulation of misfolded proteins in *Caenorhabditis elegans* // *BMC Cell Biol.* 2017. V. 18. P. 18.
- Schisa J.A. Germ cell responses to stress: the role of RNP granules // *Front. Cell Dev. Biol.* 2019. V. 7. P. 220.
- Schisa J.A., Pitt J.N., Priess J.R. Analysis of RNA associated with P granules in germ cells of *C. elegans* adults // *Development*. 2001. V. 128. P. 1287–1298.
- Seydoux G. The P granules of *C. elegans*: a genetic model for the study of RNA-protein condensates // *J. Mol. Biol.* 2018. V. 430. P. 4702–4710.
- Shah K.H., Zhang B., Ramachandran V. et al. Processing body and stress granule assembly occur by independent and differentially regulated pathways in *Saccharomyces cerevisiae* // *Genetics*. 2013. V. 193. P. 109–123.
- Sheth U., Pitt J., Dennis S. et al. Perinuclear P granules are the principal sites of mRNA export in adult *C. elegans* germ cells // *Development*. 2010. V. 137. P. 1305–1314.

- Shevtsov S.P., Dundr M.* Nucleation of nuclear bodies by RNA // *Nat. Cell Biol.* 2011. V. 13. P. 167–173.
- Shin Y., Brangwynne C.P.* Liquid phase condensation in cell physiology and disease // *Science.* 2017. V. 357. P. aaf4382.
- Sinsimer K.S., Lee J.J., Thiberge S.Y. et al.* Germ plasm anchoring is a dynamic state that requires persistent trafficking // *Cell Rep.* 2013 V. 5. P. 1169–1177.
- Smith J., Calidas D., Schmidt H. et al.* Spatial patterning of P granules by RNA-induced phase separation of the intrinsically-disordered protein MEG-3 // *Elife.* 2016. V. 5. P. e21337.
- Thandapani P., O'Connor T.R., Bailey T.L. et al.* Defining the RGG/RG motif // *Mol. Cell.* 2013. V. 50. P. 613–623.
- Thomson T., Lasko P.* *Drosophila* tudor is essential for polar granule assembly and pole cell specification, but not for posterior patterning // *Genesis.* 2004. V. 40. P. 164–170.
- Tompa P.* Intrinsically disordered proteins: a 10-year recap // *Trends Biochem. Sci.* 2012. V. 37. P. 509–516.
- Trcek T., Douglas T.E., Grosch M. et al.* Sequence-independent self-assembly of germ granule mRNAs into homotypic clusters // *Mol. Cell* 2020. V. 78. P. 941–950.e12.
- Trcek T., Grosch M., York A. et al.* *Drosophila* germ granules are structured and contain homotypic mRNA clusters // *Nat. Commun.* 2015. V. 6. P. 7962.
- Trcek T., Lehmann R.* Germ granules in *Drosophila* // *Traffic.* 2019. V. 20. P. 650–660.
- Updike D.L., Strome S.* A genomewide RNAi screen for genes that affect the stability, distribution and function of P granules in *Caenorhabditis elegans* // *Genetics* 2009 V. 183. P. 1397–419.
- Vo H.D.L., Wahiduzzaman, Tindell S.J. et al.* Protein components of ribonucleoprotein granules from *Drosophila* germ cells oligomerize and show distinct spatial organization during germline development // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. P. 19190.
- Voronina E., Seydoux G.* The *C. elegans* homolog of nucleoporin Nup98 is required for the integrity and function of germline P granules // *Development.* 2010. V. 137. P. 1441–1450.
- Voronina E., Seydoux G., Sassone-Corsi P. et al.* RNA granules in germ cells // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2011. V. 3. P. a002774.
- Wan G., Fields B.D., Spracklin G. et al.* Spatiotemporal regulation of liquid-like condensates in epigenetic inheritance // *Nature.* 2018. V. 557. P. 679–683.
- Wang J.T., Smith J., Chen B.-C. et al.* Regulation of RNA granule dynamics by phosphorylation of serine-rich, intrinsically disordered proteins in *C. elegans* // *Elife.* 2014. V. 3. P. e04591.
- Yao R.-W., Xu G., Wang Y. et al.* Nascent pre-rRNA sorting via phase separation drives the assembly of dense fibrillar components in the human nucleolus // *Mol. Cell.* 2019. V. 76. P. 767–783.e11.
- Zatsepina O.V., Dudnic O.A., Chentsov Y.S. et al.* Reassembly of functional nucleoli following *in situ* unraveling by low-ionic-strength treatment of cultured mammalian cells // *Exp. Cell Res.* 1997a. V. 233. P. 155–168.
- Zatsepina O.V., Dudnic O.A., Todorov I.T. et al.* Experimental induction of prenucleolar bodies (PNBs) in interphase cells: interphase PNBs show similar characteristics as those typically observed at telophase of mitosis in untreated cells // *Chromosoma.* 1997b. V. 105. P. 418–430.
- Zilman A.* Aggregation, phase separation and spatial morphologies of the assemblies of FG nucleoporins // *J. Mol. Biol.* 2018. V. 430. P. 4730–4740.

Formation of Biomolecular Condensates: Regulation of Embryogenesis at the Cellular Level

M. A. Tikhomirova^{1, 2, 3, *} and E. V. Sheval^{3, 4}

¹*Faculty of Bioengineering and Bioinformatics, Lomonosov Moscow State University, Leninskie gory 1, str. 12, Moscow, 119991 Russia*

²*Koltsov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova 26, Moscow, 119334 Russia*

³*Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Leninskie gory 1, str. 40, Moscow, 119991 Russia*

⁴*Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University, Leninskie gory 1, str. 12, Moscow, 119991 Russia*

*e-mail: mariiatikh@gmail.com

Morphogenetic processes during ontogenesis are determined by the changes in structure and functions of the embryonic cells. The cellular reorganization is driven by membraneless organelles. These structures, which is called biomolecular condensates, form in the nucleus or in the cytoplasm due to the phenomenon of liquid-liquid phase separation. The plasticity of biomolecular condensates and their dynamic nature make it possible to quickly change the cellular organization, thus leading to the changes of the cells' fate during the embryogenesis. In this review, we discuss the relationship between the versatility of the cellular organization and the course of the early embryogenesis with the focus on the one type of the biomolecular condensates, namely the germ granules.

Keywords: biomolecular condensates, germ granules, architectural noncoding RNAs, embryogenesis