

К. С. Усачев¹, Р. Х. Аюпов¹, И. Ш. Хусаинов^{1,2},

Ш. З. Валидов¹, М. М. Юсупов^{1,2}

¹ Казанский федеральный университет

² Страсбургский университет, IGBMC, Страсбург, Франция

k.usachev@kpfu.ru

СТРУКТУРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГИБЕРНАЦИИ РИБОСОМ STAPHYLOCOCCUS AUREUS В ПРИСУТСТВИИ БЕЛКА HRF

Золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) один из наиболее опасных патогенов для человека, вызывающий множество внебольничных и внутрибольничных инфекций. Метициллин-устойчивый золотистый стафилококк (MRSA) является штаммом золотистого стафилококка, который обладает устойчивостью к бета-лактамным антибиотикам, включающие в себя пенициллины (метициллин, диклоксациллин, нафциллин, оксациллин и т.д.) и цефалоспорины. Произшедшие за последнее десятилетие изменения в устойчивости золотистого стафилококка обуславливают необходимость новых противомикробных агентов. Одной из наиболее важных целей для антибиотиков является бактериальная рибосома – рибонуклеобелковая частица синтезирующая белок в клетке. Более 40% клинически используемых антибиотиков нацелены против активности рибосомы. Синтез белка имеет важное значение для всех живых клеток, и это одна из основных мишеней для клинического лечения бактериальных инфекций. Принцип действия многих антибиотиков заключается в их селективном ингибировании белоксинтезирующего аппарата бактериальных клеток, без нарушения работы клеток организма-хозяина и, следовательно, его рибосом.

В стрессовых условиях в клетках золотистого стафилококка происходит замедление белкового синтеза за счет того, что экспрессированные белки стационарной фазы такие как фактор инактивации рибосомы (hibernation promoting factor, HPF) связываясь с рибосомами образуют трансляционно не активный 100s димер. В этой фазе бактериальные клетки устойчивы к внешним стресс условиям, что обеспечивает их резистентность к антимикробным агентам.

С помощью метода криоэлектронной микроскопии была решена структура 70S рибосомы золотистого стафилококка с разрешением 3.8 Å, а также 100S димера рибосом, образующихся в присутствии стрессового белка SaHPF с разрешением 3.7 Å. Анализ полученных структур показал, что образование 100S димера рибосом происходит за счет связывания N-концевого домена белка SaHPF с активными центрами рибосомы, а C-концевой домен белка образует дополнительный белковый контакт между мономерами и связывается с C-концевым доменом белка SaHPF из второй рибосомы в димере. Структура C-концевого домена белка SaHPF, а также интерфейс димера белков были решены методом спектроскопии ЯМР высокого разрешения.

Таким образом методами структурной биологии с высоким разрешением был показан видоспецифичный механизм формирования димеров рибосом золотистого стафилококка в присутствии белка SaHPF, что открывает возможности для улучшения селективности противомикробных препаратов для лечения стафилококковой инфекции.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 16-14-10014.

Научный руководитель – канд. биол. наук, М. М. Юсупов