



СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕХАНИЗМА ГИБЕРНАЦИИ РИБОСОМ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Усачев К.С.¹, Хусаинов И.Ш.^{1,2}, Фатхуллин Б.Ф.^{1,3}, Гадулхаков А.Г.^{1,3}, Никулин А.Д.³, Валидов Ш.З.¹, Трахтаман Н.В.^{1,4}, Юсупов М.М.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия;

²Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Strasbourg, France; ³ФГБУН Институт белка РАН, Пущино, Россия; ⁴Institute of microbiology University of Stuttgart, Stuttgart, Germany

k.usachev@kpfu.ru

В стрессовых условиях в бактериальных клетках происходит замедление белкового синтеза за счет образования неактивных димеров рибосом. В этом состоянии рибосомы способны переживать неблагоприятные условия и их активные сайты не доступны для связывания антибиотиков, но в тоже время они способны в достаточно короткий срок (1-2 минуты) перейти обратно в активную фазу и начать процесс трансляции. Процесс гибернации рибосом инициируется связыванием с 70S рибосомами малых стресс-индуцированных белков, что часто приводит к образованию димеров рибосом с коэффициентом седиментации 100S. Данные стресс-индуцированные белки различаются у различных видов или штаммов бактерий. Например, у бактерии *E. coli* существуют два белка: hibernation-promoting factor (EcHPF, 10 кДа) и ribosome modulation factor (EcRMF, 6,5 кДа), которые действуют совместно, в то время как у бактерии *S. aureus* гибернация рибосом вызывается одним, но более длинным белком HPF (SaHPF, 22 кДа). Наличие одного белка, выполняющего функции двух значительно упрощает регуляцию образования димеров у *S. aureus*. Экспрессия факторов гибернации также различается, например EcHPF и EcRMF экспрессируются во время перехода из логарифмической фазы роста к стационарной, в то время как SaHPF присутствует в течение обеих фаз. Такая стратегия, возможно, позволяет клеткам стафилококка быть готовым к стрессовым условиям еще до их наступления, что, безусловно, увеличивает их потенциал к выживанию.

Методами криоэлектронной микроскопии, спектроскопии ЯМР и рентгеноструктурного анализа нами была решена структура 100S димера рибосом *S. aureus* и показано, что N-концевой домен белка SaHPF связывается с малой субъединицей рибосомы, и его положение перекрывается с несколькими сайтами связывания антибиотиков в А, Р и Е сайтах, что определяет устойчивость рибосомных димеров к данным антибиотикам. С-концевой домен SaHPF не взаимодействовал напрямую с рибосомой, а располагался рядом с рибосомным белком S2 и участвовал в образовании дополнительного контакта, стабилизирующего димер рибосомы за счет белок-белкового взаимодействия. Полученные методом спектроскопии ЯМР высокого разрешения и рентгеноструктурным анализом структуры С-концевого домена позволили идентифицировать взаимодействия между аминокислотными остатками, стабилизирующими димер рибосомы, что может использоваться в качестве мишени для разработки ингибиторов процесса гибернации *S. aureus*.

Работа выполнена в рамках гранта РНФ 16-14-10014