

А.С. Комолов¹, Ю.К. Агапова¹, В.И. Тимофеев^{1,2}, Т.В. Ракитина^{1,3}

¹Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», 123182, Москва, Россия

²Институт кристаллографии им. А.В. Шубникова ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, 119333, Москва, Россия

³Институт биорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 117997, Москва, Россия

Аннотация

Гистоноподобные HU-белки бактерий относятся к классу нуклеоид-ассоциированных белков. Они поддерживают структурную укладку бактериального генома и регулируют основные ДНК-зависимые процессы. Эти белки критически важны для жизнедеятельности микроорганизмов класса *Mollicutes* а также ряда других безвредных бактерий и являются перспективными мишенями для разработки антибактериальных препаратов. В большинстве бактерий HU белки представляют собой гомодимеры размером около 20 кДа, состоящие из относительно стабильного альфа-спирального (димеризационного) домена и подвижного ДНК-связывающего домена. На настоящий момент найдены низкомолекулярные ингибиторы HU белков, действующие не только на ДНК-связывающий домен, но и на альфа-спиральный домен. Мишенью последних становится интерфейс между мономерами в димере, нарушение которого, предположительно, влияет на ДНК-связывающие свойства белка. Целью данной работы было изучение того, как аминокислотные замены, влияющие на стабильность димерного интерфейса HU-белка из *Spiroplasma Melliferum* (HUSpm) влияют на конформационную динамику молекулы.

Объект исследования

Рис1. На рисунке представлена пространственная структура мономера и димера HUSpm.

А. Элементы вторичной структуры показаны на мономере HUSpm.

Б. Доменная организация белка показана на димере HUSpm.

В. Два ароматических центра стэкинг-взаимодействий в димерном интерфейсе белка. Аминокислотные остатки, выбранные для мутагенеза, подписаны на одном мономере.

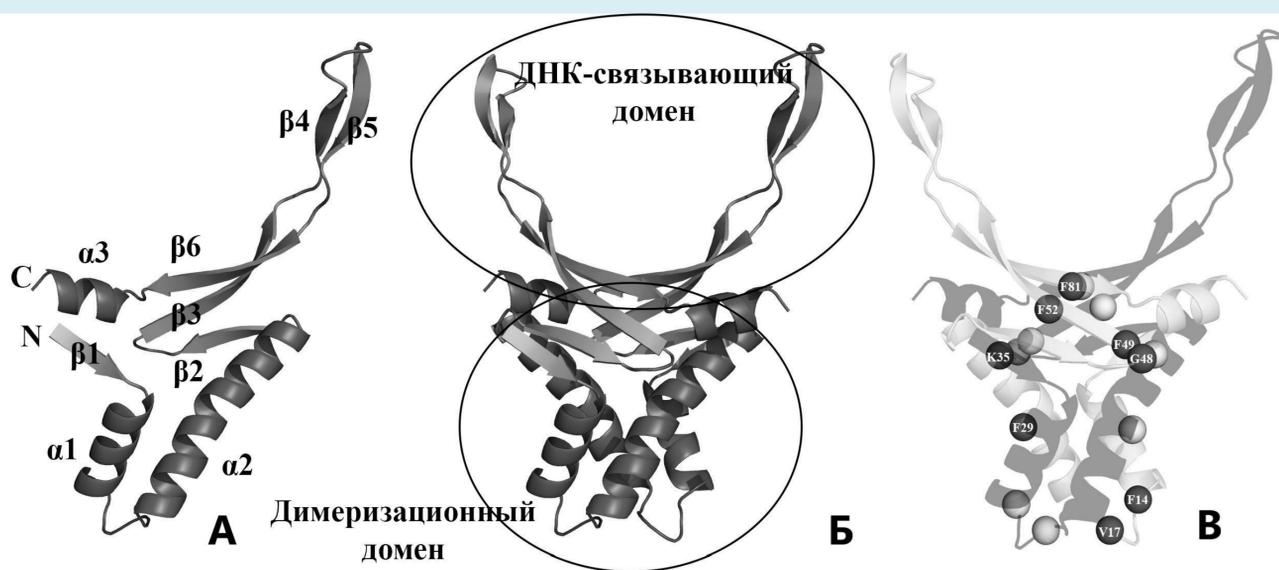
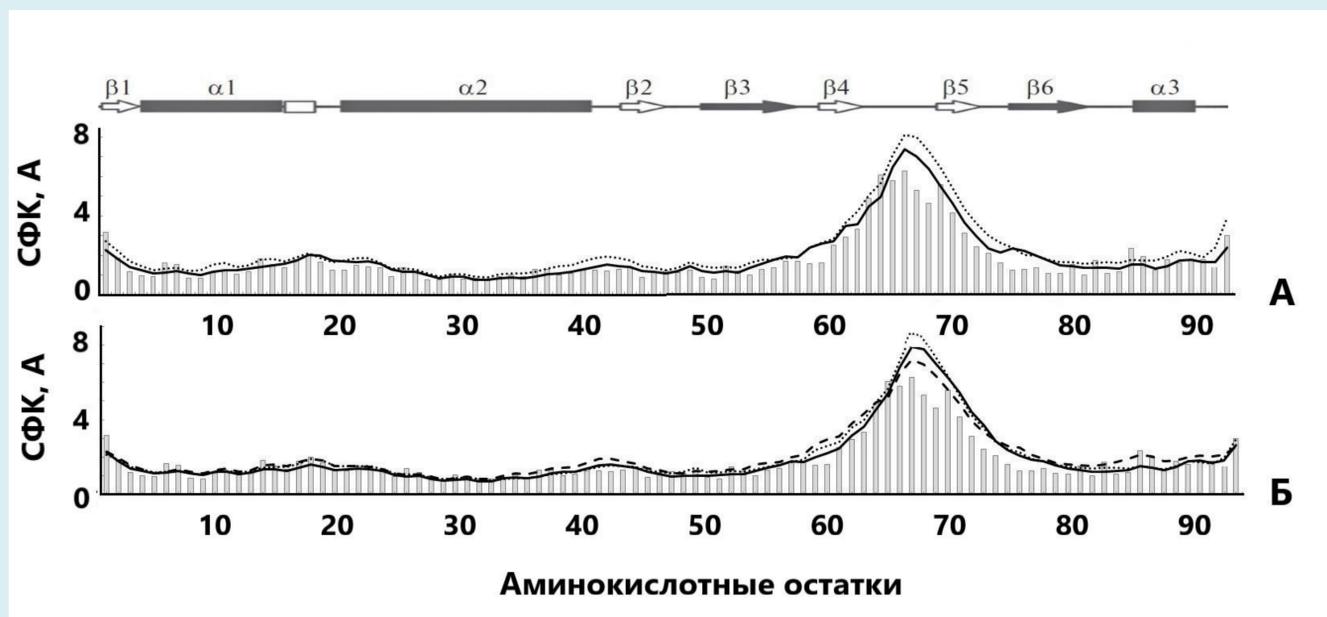


Рис2. Среднеквадратичная флуктуация (СКФ в Å) C α -атомов в течении 50 нс МД симуляции, вычисленная для свободного HUSpm дикого типа (серые столбики), и HUSpm с заменами аминокислотных остатков, формирующих два центра стэкинг-взаимодействий в димерном интерфейсе HUSpm (смотри Рис.1В). Вторичная структура HUSpm, показана сверху.

А. Сплошная и точечная линии соответствуют мутациям F29A и F29A+F14A+V17T.

Б. Прерывистая, сплошная и точечная линии соответствуют мутациям F49A, F52A+F81A и K35T, соответственно.



Заключение:

В ходе работы было исследовано поведение одиночных и множественных мутантов HUSpm в процессе полноатомной молекулярно-динамической симуляции продолжительностью 50 нс. Полученные данные показали, что нарушения интерфейса между мономерами приводит к увеличению подвижности молекулы в области ДНК-связывающего домена. Таким образом, полученные результаты подтверждают постулат о том, что, воздействуя на интерфейс между мономерами в димере можно контролировать ДНК-связывающие свойства HU-белков и, как следствие, подавлять их биологические функции.