



IN SILICO АНАЛИЗ СТАБИЛЬНОСТИ РИБОСОМНОГО БЕЛКА S1 ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ШТАММОВ ПАТОГЕННОГО МИКРООРГАНИЗМА STAPHYLOCOCCUS AUREUS

О.В. Галзитская^{1,2,*}, А.В. Мачулин³, Е.И. Дерюшева⁴

¹ ФГБУН «Институт белка» РАН
142290, Российская Федерация, Московская обл., Пушкино, ул. Институтская, 4

² ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН
142290, Российская Федерация, Московская обл., Пушкино, ул. Институтская, 3

³ Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований РАН»
142290, Российская Федерация, Московская обл., Пушкино, просп. Науки, 5

⁴ Институт биологического приборостроения ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований РАН»
142290, Российская Федерация, Московская обл., Пушкино, просп. Науки, 3

Патогенный микроорганизм *Staphylococcus aureus*, один из представителей семейства стафилококков, способен вырабатывать устойчивость к антибиотикам и антисептикам. Самый большой рибосомный белок S1 из *S. aureus* содержит четыре структурных S1-домена, при этом короткие пептиды, синтезированные на основе его последовательности, обладают амилоидогенными и антимикробными свойствами (антимикробные пептиды). В данной работе *in silico* анализ всех доступных последовательностей рибосомного белка S1 из различных штаммов *S. aureus* позволил выявить остатки, являющиеся характерными для конкретных штаммов. На основе данных сервиса I-Mutant были спрогнозированы изменения стабильности рибосомного белка S1 из различных штаммов *S. aureus*. Полученные результаты в дальнейшем будут использоваться для целенаправленных мутаций при дизайне новых антимикробных пептидов на основе рибосомного белка S1.

Ключевые слова: штаммы *S. aureus*, рибосомный белок S1, стабильность

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Галзитская О.В., Мачулин А.В., Дерюшева Е.И. *In silico* анализ стабильности рибосомного белка S1 из различных штаммов патогенного микроорганизма *Staphylococcus aureus*. *Биомедицина*. 2024;20(3):32–36. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-20-3-32-36>

Поступила 15.04.2024

Принята после доработки 18.06.2024

Опубликована 10.09.2024

IN SILICO ANALYSIS OF THE STABILITY OF RIBOSOMAL PROTEIN S1 FROM VARIOUS STRAINS OF THE PATHOGENIC MICROORGANISM STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Oxana V. Galzitskaya^{1,2,*}, Andrey V. Machulin³, Evgeniya I. Deryusheva⁴

¹ Institute of Protein Research of the Russian Academy of Sciences
142290, Russian Federation, Moscow Region, Pushchino, Institutskaya Str., 4

² Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences
142290, Russian Federation, Moscow Region, Pushchino, Institutskaya Str., 3

³ Skryabin Institute of Biochemistry and Physiology of Microorganisms of the Federal Research Center
“Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences”
142290, Russian Federation, Moscow Region, Pushchino, Nauki Ave., 5

⁴ Institute of Biological Instrumentation of the Federal Research Center “Pushchino Scientific Center
for Biological Research of the Russian Academy of Sciences”
142290, Russian Federation, Moscow Region, Pushchino, Nauki Ave., 3

The pathogenic microorganism *Staphylococcus aureus*, one of the representatives of the staphylococcus family, is capable of developing resistance to antibiotics and antiseptics. The largest ribosomal protein, S1, from *S. aureus* contains four structural S1 domains, and short peptides synthesized based on its sequence have amyloidogenic and antimicrobial properties (antimicrobial peptides). In this work, *in silico* analysis of all available ribosomal protein S1 sequences from various *S. aureus* strains allowed us to identify residues that are characteristic of specific strains. Based on data from the I-Mutant service, changes in the stability of ribosomal protein S1 from various *S. aureus* strains were predicted. The results obtained will be used in the future for targeted mutations in the design of new antimicrobial peptides based on ribosomal protein S1.

Keywords: *S. aureus* strains, ribosomal protein S1, stability

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Galzitskaya O.V., Machulin A.V., Deryusheva E.I. *In silico* Analysis of the Stability of Ribosomal Protein S1 from Various Strains of the Pathogenic Microorganism *Staphylococcus aureus*. *Journal Biomed.* 2024;20(3):32–36. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-20-3-32-36>

Submitted 15.04.2024

Revised 18.06.2024

Published 10.09.2024

Введение

Золотистый стафилококк, или *Staphylococcus aureus*, — грамположительная болезнетворная бактерия группы стафилококков, которая вызывает гнойно-воспалительные процессы в организме человека. Различные штаммы *S. aureus* вызывают широкий спектр госпитальных инфекций. Штаммы *S. aureus*, устойчивые к метициллину (MRSA), являются наиболее распространённой причиной внутрибольничных инфекций (HA-MRSA) [2]. Антимикробные пептиды являются потенциальной заменой традиционным антибиотикам [4]. Нами был предложен новый класс антимикробных пептидов, основанный на направленной коагрегации пептида, способного формировать фибриллы, с белком-мишенью — рибосомным белком S1. Многофункциональный рибосомный белок S1 является частью 30S субъединицы рибосомы и играет важную роль в инициации

трансляции мРНК, участвует в элонгации, а также выполняет ряд внерибосомных функций. Рибосомный белок S1 из *S. aureus* содержит четыре структурных S1-домена [3]. Ранее нами было показано, что часть последовательностей этих доменов обладает амилоидогенными и антимикробными свойствами против *S. aureus* [1].

Поскольку предполагается, что устойчивость к антибиотикам патогенных микроорганизмов может быть связана с генетическим разнообразием некоторых штаммов бактерий в данной работе, нами было изучено разнообразие рибосомного белка S1 в различных штаммах *S. aureus* для поиска потенциальных мутаций для дизайна новых антимикробных пептидов против MRSA.

Материалы и методы

Для поиска рибосомного белка S1 из различных штаммов патогенного микроорганизма

S. aureus была проанализирована база данных белковых последовательностей UniProt (<https://www.uniprot.org>). Множественное выравнивание найденных последовательностей было осуществлено с помощью сервиса Clustal Omega (<https://www.ebi.ac.uk/jdispatcher/msa/clustalo>). Анализ стабильности рибосомных белков S1 из различных штаммов *S. aureus* реализован программой I-Mutant (<https://folding.biofold.org/i-mutant/>), позволяющей оценивать изменение стабильности белковой молекулы при точечной замене. Изменение свободной энергии ($\Delta\Delta G$) при мутациях для выбранной аминокислоты определяется как значе-

ние свободной энергии Гиббса мутантного белка за вычетом значения свободной энергии Гиббса белка дикого типа (ккал/моль): $\Delta\Delta G < -0,5$ означает снижение стабильности, $\Delta\Delta G > 0,5$ — увеличение стабильности белка, $-0,5 \leq \Delta\Delta G \leq 0,5$ означает отсутствие влияния мутации на стабильность.

Результаты исследований

Анализ базы UniProt выявил 26 последовательностей рибосомного белка S1 из разных штаммов *S. aureus* (MRSA252, MSSA476, MW2, N315 и др.) длиной от 391 до 398 а.о. Множественное выравнивание последовательностей выявил процент идентичности,

Таблица. Список аминокислотных замен в различных штаммах *S. aureus* и их влияние на стабильность рибосомного белка S1

Table. List of amino acid substitutions in various strains of *S. aureus* and their effect on the stability of ribosomal protein S1

№ а.о.	А.о.	Мутация, а.о.	Штамм с точечной мутацией в рибосомном белке S1 / UniProt ID	$-0,5 \leq \Delta\Delta G \leq 0,5$ означает отсутствие влияния мутации на стабильность G, ккал/моль
60	V	A	<i>S. aureus</i> / A0A7D5PLM8	-0,53
155	R	H	<i>S. aureus</i> / A0A9Q8DJ78	-2,09
162	D	Y	<i>S. aureus</i> / A0A9Q1YFW7	-1,10
198	D	H	<i>S. aureus</i> / A0A389U594; <i>S. subsp. aureus</i> ST228 / A0A7U7IEJ7; <i>S. aureus</i> strain N315/Q7A5J0; <i>S. aureus</i> strain Mu50/ ATCC 700699/ Q99U14	-1,38
251	D	V	<i>S. aureus</i> / A0A9N8FC94	-2,03
277	H	R	<i>S. aureus</i> / A0A9Q1YFW7; <i>S. aureus</i> / A0A844QQC7; <i>S. aureus</i> / A0A224AXC5	-0,09
281	V	D	<i>S. aureus</i> MN8 / A0A0E1X765; <i>S. aureus</i> / A0A113GNS0; <i>S. aureus</i> 55/2053 / A0A8D9SLW7; <i>S. aureus</i> MRSA252 / Q6GGT5	-1,34
300	P	S	<i>S. aureus</i> / A0A9N8FC94; <i>S. aureus</i> / A0A0U1MMH7	-1,90
338	E	K	<i>S. aureus</i> / A0A844QQC7	-0,93
349	A	E	<i>S. aureus</i> / A0A6G4QHN1	-0,70
370	N	S	<i>S. aureus</i> / A0A9Q1YFW7; <i>S. aureus</i> / A0A9N8FC94; <i>S. aureus</i> / A0A844QQC7; <i>S. aureus</i> / A0A224AXC5; <i>S. aureus</i> / A0A0U1MMH7; <i>S. aureus</i> MN8 / A0A0E1X765; <i>S. aureus</i> / A0A113GNS0; <i>S. aureus</i> / A0A0D1H9E6; <i>S. aureus</i> 55/2053 / A0A8D9SLW7; <i>S. aureus</i> MRSA252 / Q6GGT5	0,55

равный 98–100%. Аминокислотные замены по исследуемому набору последовательностей найдены в 11 положениях (табл.).

Так, например, у штамма MRSA252 (UniProt ID: Q6GGT5) в положении 281 находится остаток Asp (вместо 281Val — в других штаммах). Для этого же штамма в последовательности белка S1 характерна также замена 370Ser по сравнению со штаммами MSSA476, штаммом N315, штаммом MW2 и штаммом Mu50/ATCC700699 (370N). Аминокислота в положении 198 (Asp или His) сильно зависит от штамма *S. aureus*. Отметим, что в последовательности штамма MRSA252 (UniProt ID: Q6GGT5), у которого остаток 281Asp расположен в положении, соответствующем амилоидогенному участку [4], на месте 281Val у штамма MSSA476 (UniProt ID: Q6G987). Анализ выявленных замен с помощью I-Mutant показал, что 10 (из 11) из них в разной степени влияют на стабильность исследуемых бел-

ков. Так, замена в положении 281Val (N315, ST228, Mu50) на Asp (MRSA252, MN8, 55/2053) значительно уменьшает стабильность белков ($\Delta\Delta G = -1,34$). Замена 370Ser (MRSA252, MN8, 55/2053) по сравнению с другими последовательностями приводит к небольшому увеличению стабильности белков ($\Delta\Delta G = 0,55$).

Выводы

Таким образом, анализ аминокислотных последовательностей различных штаммов *S. aureus* позволил выявить остатки, являющиеся характерными для конкретных штаммов. Для найденных мутаций были спрогнозированы изменения стабильности рибосомного белка S1 из различных штаммов *S. aureus*. Дальнейший анализ найденных замен будет использован для дизайна новых антимикробных пептидов на основе рибосомного белка S1 против резистентных штаммов *S. aureus*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Galzitckaya O.V., Kurpe S.R., Panfilov A.V., Glyakina A.V., Grishin S.Y., Kochetov A.P., Deryusheva E.I., Machulin A.V., Kravchenko S.V., Domnin P.A., Surin A.K., Azev V.N., Ermolaeva S.A. Amyloidogenic peptides: New class of antimicrobial peptides with the novel mechanism of activity. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(10):5463. DOI: 10.3390/ijms23105463
- Kourtis A.P., Hatfield K., Baggs J., Mu Y., See I., Epton E., Nadle J., Kainer M.A., Dumyati G., Petit S., Ray S.M.; Emerging Infections Program MRSA author group; Ham D., Capers C., Ewing H., Coffin N., McDonald L.C., Jernigan J., Cardo D. Vital signs: Epidemiology and recent trends in methicillin-resistant and in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections — United States. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2019;68(9):214–219. DOI: 10.15585/mmwr.mm6809e1
- Machulin A., Deryusheva E.I., Selivanova O.M., Galzitckaya O.V. The number of domains in the ribosomal protein S1 as a hallmark of the phylogenetic grouping of bacteria. *PLoS One.* 2019;14(8):e0221370. DOI: 10.1371/journal.pone.0221370
- Sierra J.M., Viñas M. Future prospects for antimicrobial peptide development: Peptidomimetics and antimicrobial combinations. *Expert Opin. Drug Discov.* 2021;16(6):601–604. DOI: 10.1080/17460441.2021.1892072

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Галзитская Оксана Валериановна*, д.ф.-м.н., ФГБУН «Институт белка» РАН, ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН;
e-mail: ogalzit@vega.protres.ru

Oxana V. Galzitckaya*, Dr. Sci. (Phys.-Math.), Institute of Protein Research of the Russian Academy of Sciences, Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: ogalzit@vega.protres.ru

Мачулин Андрей Валериевич, к.б.н., Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрябина ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований РАН»;

e-mail: and.machul@gmail.com

Andrey V. Machulin, Cand. Sci. (Biol.), Skryabin Institute of Biochemistry and Physiology of Microorganisms of the Federal Research Center “Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences”;

e-mail: and.machul@gmail.com

Дерюшева Евгения Игоревна, к.ф.-м.н., Институт биологического приборостроения ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований РАН»;

e-mail: evgenia.deryusheva@gmail.com

Evgeniya I. Deryusheva, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Institute of Biological Instrumentation of the Federal Research Center “Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences”;

e-mail: evgenia.deryusheva@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author