

УДК 577.11

## ГИСТОНОПОДОБНЫЕ БЕЛКИ БАКТЕРИЙ (ОБЗОР)

© 2011 г. А. М. Анучин, А. В. Гончаренко, О. И. Демидёнок, А. С. Капрельянец

Институт биохимии им. А. Н. Баха РАН, Москва, 119071

e-mail: demidenoksana@gmail.com

Поступила в редакцию 8.12.2010 г.

Рассмотрены четыре основных семейства гистоноподобных белков бактерий: HU, IHF, H-NS и FIS, объединенных на основании структурного сходства, выполняющих в клетке специфические структурные и регуляторные функции. Гистоноподобные белки осуществляют топологическую модификацию хромосомы (скручивание, изгибание, компактизация) и непосредственно регулируют функционирование промоторов отдельных оперонов. Гистоноподобные белки являются важным звеном в регуляции метаболизма клетки, участвующим в ответе на изменения внешних условий и играющим существенную роль в переходе и поддержании покоящегося состояния у бактерий.

Роль гистонов в организации хроматина является предметом подробных, имеющих длительную историю исследований в молекулярной биологии эукариотических организмов. Помимо того, что они играют роль структурных регуляторных элементов, называемых “архитектурными” белками (нуклеосомный уровень компактизации обеспечивает 6-кратное уменьшение длины фибриллы ДНК). Гистоны эукариот выступают также в роли регуляторов, конкурируя с факторами транскрипции за места связывания [1]. По аналогии с эукариотическими гистонами у прокариот выделена группа так называемых гистоноподобных белков. Это основные, ассоциированные с ДНК белки, которые характеризуются невысокой молекулярной массой (16–20 кДа) с относительно высоким содержанием в клетке [2]. Первоначальные представления о гистоноподобных белках, как организаторах бактериального нуклеоида, оказались неполными. В настоящее время накопилось достаточно данных, позволяющих утверждать, что белки этого семейства играют роль как в регуляции активности отдельных генов, так и других процессов, связанных с ДНК, таких, как рекомбинация и репликация. Выделяют четыре основные группы гистоноподобных белков, объединенных по степени гомологии аминокислотной последовательности: HU (histone-like proteins *Escherichia coli*, U93), H-NS (histone-like nucleoid structuring proteins), IHF (integration host factors), FIS (factors for inversion stimulation). Также существуют гистоноподобные белки, не имеющие гомологии с представителями четырех основных групп.

**Семейство HU.** Впервые HU охарактеризован в 1975 г., как гистоноподобный белок штамма *E. coli* U93 [3]. Белки семейства HU, обнаруженные практически у всех эубактерий (таблица составлена с ис-

пользованием базы данных NCBI и программы BLAST), образованы двумя субъединицами, HU $\alpha$  и HU $\beta$  [4]. Субъединица HU представлена  $\alpha$ -спиралью, накрытой  $\beta$ -слоями, которые продолжают в  $\beta$ -тяжи, формирующие подвижные “руки”. Эти “руки” содержат на конце остаток пролина, который позволяет изгибать ДНК путем встраивания между парами оснований [5]. По-видимому, одной молекулы HU достаточно для образования изгиба ДНК [6]. Связывание HU с ДНК имеет неспецифический характер, но существует предпочтение в связывании со структурными искажениями, такими, как разрывы одной или двух цепей, а также с репликативными вилками [7, 8]. Помимо остатков пролина, в образовании изгиба ДНК, по-видимому, вносят вклад белок-белковые взаимодействия между димерами. Такие взаимодействия, например, облегчают формирование циклических молекул ДНК *in vitro* [9]. Функциональная роль HU, как полагают, состоит в участии в процессах суперскручивания ДНК. Так хромосомы и плазмиды *E. coli*, экспрессирующей мутантный HU, частично расплетены [3, 10]. Суперскручивание ДНК, вызванное HU, приводит к стабилизации ДНК-белковых комплексов [11]. HU может быть заменен эукариотическим гистоновым белком семейства HMG1/2. Физиологические дефекты мутантов *E. coli* по генам *hupA*, *hupB* могут быть устранены продукцией митохондриального белка дрожжей HM и ядерного белка дрожжей NHP6A/B. Так же, как HU, эти белки способны связываться с ДНК, вызывая изгибы [12, 13].

Однако, кроме структурной роли, HU принимают участие в регуляции активности ряда промоторов. Так, например, HU участвуют в обеспечении GalR-зависимой репрессии промотора *E. coli galP2*. Взаимодействие HU с ДНК позволяет тетрамеру GalR формировать петлю на месте промотора. При

Степень гомологии гистоноподобных белков в некоторых таксонах бактерий по сравнению с гистоноподобными белками *E. coli*

Таксон	HU	IHF	H-HS	FIS
Actinobacteria	32–47%	–	–	–
Bacteroidetes	59–60%	–	–	Обнаружен только у <i>Parabacteroides distasonis</i> (41%)
Chlamidiae	–	25–35%	–	–
Cyanobacteria	41–47%	–	–	–
Bacillales	37–47%	–	–	–
Clostridia	32–46%	–	–	Обнаружен только у <i>Thermoanaerobacter</i> sp. (35–43%)
Lactibacillales	44–39%, у <i>Carinobacterium</i> sp. и <i>Enterococcus</i> sp. не обнаружен	–	–	–
Mollicutes	22–39%	–	–	–
Rickettsiales	27–32%	–	–	–
Bordetella	42%	65%	–	40–45%
Burkholderia	38–40%	75%	–	–
Neisseriaceae	36–40%	69–73%	–	Обнаружен только у <i>Chromobacterium violaceum</i> (47%)
Enterobacteriales	61–100%	–	48–100%	41–100%

этом имеет место специфичное соединение димера HU и GalR [14]. Подобный механизм определяет локализацию начала Mu-транспозиции [4].

Для некоторых бактерий продемонстрирована важность белков семейства HU для деления. Так, показана невозможность получения ноль-мутантов по гену гистоноподобного белка HLP (гомологу HU) для *Streptococcus intermedius*, штамм которого с индуцированной транскрипцией антисмысловой Si-*hlp* РНК терял способность к росту и демонстрировал значительные изменения морфологии клеток и клеточной стенки [15]. Стоит заметить, что инактивация генов *hu* у ряда других бактерий приводила к дефектам их роста, но, тем не менее, такие клетки оставались способны к делению. Было также показано участие HU в процессах репарации ДНК *in vitro* [16].

Микобактерии также синтезируют гистоноподобные белки – HLP (HupB, MDP1), близкие к белкам HU других зубактерий, но отличающиеся от них аминокислотной последовательностью. HLP больше по размеру других HU белков, N-концевая последовательность HLP микобактерий гомологична N-концевой последовательности HU, C-концевой домен, богатый пролином, аланином и лизином, содержит мотив, соответствующий эукариотическому гистону H1, который включает повторяющиеся по-

следовательности РАККА, обеспечивающие специфическое связывание белка с ДНК [17].

Белки HLP микобактерий, по-видимому, необходимы для переживания стрессовых условий. Так, холодный шок у *Mycobacterium smegmatis* приводит к усилению экспрессии *hlp* генов [18]. Ноль-мутант по гистоноподобному белку оказался неспособным к росту при 10°C [19]. Усиление уровня экспрессии *hlp* также было выявлено у покоящихся клеток *M. smegmatis* в микроаэрофильных условиях (модель Вэйна) [20]. По-видимому, это обусловлено необходимостью структурной перестройки нуклеоида при формировании состояния покоя. Тем не менее, ноль-мутанты по гену *hlp* оказались способны переходить в нерепликативное состояние, и жизнеспособность клеток в этом состоянии не отличалась от дикого типа *M. smegmatis*. Авторы предположили, что это может быть связано с наличием других ДНК-связывающих белков, способных компенсировать недостаток HLP [20]. Этим данным противоречат результаты экспериментов, полученных на другой модели покоя *M. smegmatis*. Было продемонстрировано, что некультивируемые формы ноль-мутанта по гену *hlp* неспособны к реактивации в отличие от клеток дикого штамма, что свидетельствует о важнейшей роли белка HLP в формировании состояния покоя микобактерий [21]. На модели образования культивируемых покоящихся форм,

морфологически отличных от вегетативных клеток, показано, что отсутствие HLP не влияет на образование морфологически отличных форм, но его отсутствие приводит к потере устойчивости этих форм к стрессовым факторам таким, как повышенная температура и ультрафиолет [22]. Удивительным является факт, что HLP, помимо присутствия в цитоплазме, возможно, локализуется также и на внешней поверхности клеточной стенки микобактерий (заметим, ген *hlp* не содержит сигнальной последовательности, обеспечивающей секрецию белка). Более того, показано, что HLP регулирует функцию миколтрансфераз, непосредственно связываясь как с ними, так и с субстратом — трегалозомономиколатом на поверхности клеточной стенки [19]. HLP играет роль в колонизации тканей *S. intermedius* и *Mycobacterium leprae*. Возможно, именно с клеточной стенкой связано участие HLP в одном из ключевых этапов патогенеза — адгезии [23, 24]. Однако такая связь HLP с бактериальной стенкой *M. smegmatis* не была обнаружена [24].

**Семейство IHF.** Белок IHF первоначально был открыт как кофактор сайт-специфической системы рекомбинации [2]. По своей структуре IHF является гомологом HU (30–40% идентичности).

В отличие от HU, IHF — облигатный гетеродимер. Его способность к неспецифическому связыванию с ДНК значительно слабее, чем у HU [25]. IHF специфически связывается с сайтами, содержащими последовательность вида WATCARXXXTTTR. Где W — это А или Т; X — это А, Т, С или G; R — это А или G. Такая связь очень прочна [5]. IHF, по-видимому, играет важную роль в организации нуклеоида. Было показано, что IHF может конденсировать линейную молекулу ДНК в более компактную произвольно скрученную структуру [4]. Помимо организации нуклеоида, IHF участвует в некоторых регуляторных процессах. Так, этот белок играет важную роль в горизонтальном переносе генов. Активация бактериального транспозона Tn10 обеспечивается индуцированной IHF перестройкой ДНК и связыванием белка с транспозосомой.

IHF присоединяется к специфическим сайтам в промоторной области, формируя петли ДНК, позволяющие взаимодействовать РНК-полимеразе и удаленным регуляторным белкам. Подобным образом, он облегчает сборку комплексов инициации в *ori*-сайтах плазмид [6]. Так же, как и HU, IHF стимулирует расплетание ДНК в области *oriC* у *E. coli*, регулируя сборку пререпликативного комплекса [26]. У *Pseudomonas fluorescens* IHF участвует в регуляции экспрессии оперона *styABCDE*, ответственного за синтез стиренов. IHF связывается с участком промотора, конкурируя с StyR-P и препятствуя формированию петли ДНК, подавляющей экспрессию *styABCDE* [27]. Аналогичным образом у *E. coli* IHF

обеспечивает регуляцию промотора *hpaGEDFHI* оперона, ответственного за катаболизм ароматических соединений. IHF конкурирует с CRP (catabolite repression protein), который подавляет транскрипцию *hpaGEDFHI* оперона [28].

**Семейство H-NS.** Размеры белков H-NS близки к HU (15.5 кДа). Молекула содержит 136 аминокислот и состоит из двух независимых доменов. Первые 64 остатка формируют структуру, способную блокировать активный центр полноразмерной молекулы в результате белок-белковых взаимодействий (образуется гетеродимер). Оставшиеся аминокислоты формируют антипараллельный  $\beta$ -слой,  $\alpha$ -спираль и  $3_{10}$ -спираль, формирующую гидрофобное ядро. Именно этот домен ответственен за взаимодействие H-NS с ДНК [29]. Во многих бактериальных таксонах H-NS кодируется несколькими генами, значительно отличающимися друг от друга (до пяти копий у *Pseudomonas putida* и *Shigella flexneri*) [30]. Это дает возможность предположить, что в одной клетке может находиться несколько типов таких молекул, которые способны формировать гетеродимеры и олигомеры [31, 32]. Связывание H-NS с ДНК не специфично, однако области с высоким содержанием АТ оказываются более предпочтительными [4]. Решающее значение для связывания с H-NS имеет степень изогнутости ДНК. *In vitro* было показано, что H-NS плохо садится на слабо изогнутый участок ДНК, но демонстрирует очень высокую аффинность к сильно изогнутым участкам молекулы. [33]. Следует отметить, что эффективность связывания H-NS с транспозоном оказалась независимой от степени изогнутости ДНК [25].

Основными функциональными единицами H-NS являются димеры, которые, в свою очередь, олигомеризуются, формируя сложные структуры и связывая различные участки ДНК. H-NS способен соединять два участка ДНК наподобие застёжки-молнии [2].

По-видимому, H-NS является антагонистом HU, выполняя противоположные функции в формировании структуры нуклеоида и в регуляции экспрессии генов. При низких концентрациях HU умеренно компактизирует ДНК, формируя подвижные изгибы и суперскрученность.

При увеличении концентрации белка HU ДНК приобретает форму жестких, спиральных тяжей, при этом HU не вызывает значительной конденсации ДНК, а обеспечивает открытое состояние циклическим молекулам ДНК (например, плазмиде pUC19). Молекула приобретает форму идеального кольца, которое поддерживается за счет белок-белкового взаимодействия между димерами. В то же время в присутствии H-NS происходит компактизация таких плазмид до гантелеобразной структуры.

Белок HU способен локально обращать вызванную H-NS конденсацию ДНК [10].

Активность РНК полимеразы фага T7 значительно выше в присутствии HU, в то же время H-NS, как правило, работает в качестве репрессора транскрипции. Помимо этого, у ноль-мутантов по HU наблюдается усиление подавления транскрипции некоторых генов, по-видимому, за счет действия белков H-NS. HU способен ослабить такое подавление транскрипции [34]. Было показано, что H-NS подавляет экспрессию многих, не связанных между собой генов грамотрицательных бактерий [35, 30], что позволяет рассматривать H-NS в качестве глобального репрессора. Редкие случаи усиления экспрессии генов H-NS, видимо, объясняются его непрямым действием, вероятно, за счет взаимодействия со специфическим для данного гена репрессором [36]. Существует ряд общих черт в механизмах подавления H-NS транскрипции разных генов. Последовательно происходят следующие события. Белок садится на изогнутый участок ДНК, содержащий промотор, причем сайтов связывания H-NS, как минимум, два. При этом часть ДНК, “отсеченная” H-NS комплексом, формирует петлю, в которой оказывается захваченной РНК полимеразы [4, 10].

Способность H-NS образовывать ДНК петли обусловлена его структурой. N-конец обеспечивает возможность формирования олигомеров, а два функциональных домена на C-конце позволяют образовывать связи с ДНК. Олигомеры H-NS замыкают смежные области растянутых участков ДНК, в результате образуется петля [31]. Эти структуры могут быть разрушены другими гистонподобными белками (HU) или обычными транскрипционными факторами, а также температурным воздействием и изменениями осмотических характеристик среды. Таким образом, многим генам необходимо внешнее воздействие для преодоления H-NS репрессии [37]. Следует отметить, что H-NS может образовывать гетеромеры с другими белками. Так, у некоторых грамотрицательных бактерий этот гетеромер включает белок StpA, последовательность которого имеет 58% сходства с последовательностью H-NS. Влияние подобных комплексов на активность H-NS в настоящее время не ясно [4]. Накоплено большое количество данных, свидетельствующих о ключевой роли H-NS в обеспечении “молчания” генов, входящих в так называемые “острова патогенности” PI (pathogenity islands), например у *Yersinia* и *Salmonella* [38].

По-видимому, H-NS, так же, как и белки IHF, принимает участие в горизонтальном переносе генов. Так, у мутантов с поврежденным геном *hns* частота транспозиции Tn10 значительно снижалась

[39], а добавление H-NS в реакцию транспозиции *in vitro* стимулировало ее [40].

**Семейство FIS.** FIS является гомодимером, каждая субъединица которого состоит из 98 аминокислот. N-конец гибок и неорганизован. Он переходит в 4  $\alpha$ -спирали, соединенные с двумя спиралями C-конца, ответственного за связывание с ДНК [41]. В высоких концентрациях FIS способен связываться с ДНК неспецифически, однако в клетке FIS связывает и изгибает только определенные ДНК мишени [42]. Относительное содержание в клетке FIS наиболее велико в экспоненциальной фазе роста, а с наступлением стационарной фазы его количество резко падает [43–45].

FIS играет существенную роль в регуляции ДНК-связанных процессов. Этот белок рассматривается как глобальный регулятор метаболизма, влияющий на физиологию клетки путем изменения структуры хромосомы [44]. Так, FIS способствует усилению транскрипции путем уменьшения уровня негативной суперспирализации ДНК. Связь FIS с ДНК обеспечивает выделение петли из суперскрученной молекулы. Предполагается, что FIS локально регулирует уровень суперскручивания ДНК, для обеспечения его на уровне, оптимальном для функционирования промоторов, которые располагаются на апексах сформированной петли [46]. Уровень суперскручивания ДНК контролируется двумя противоположными процессами: работой ДНК-гиразы и топоизомераз. FIS подавляет экспрессию генов *gyrA* и *gyrB*, кодирующих ДНК-гиразу у *E. coli*. Он связывается с комплексом инициации транскрипции *gyrA* и *gyrB* и препятствует его переходу в открытое, активное состояние, блокируя экспрессию [47]. Он также активирует один из промоторов *topA*, кодирующий топоизомеразу I, в ответ на действие окислительного стресса [48].

FIS участвует в регуляции генов вирулентности бактерий. Он подавляет вызванную H-NS репрессию, например, активируя гены вирулентности у *Shigella*. Повышение концентрации FIS приводит к отсоединению H-NS от ДНК и индуцирует экспрессию *virF* [49]. Уровень транскрипции гена *fis* зависит от концентрации FIS белка, который подавляет собственный промотор по принципу негативной ауторегуляции [50]. FIS увеличивает скорость транскрипции в промоторах некоторых генов *E. coli*, взаимодействуя с  $\alpha$ -субъединицей РНК-полимеразы [51]. Так, FIS обеспечивает регуляцию промоторов рибосомальных генов, вызывая увеличение уровня их транскрипции [52]. Кроме того, FIS может работать в качестве репрессора транскрипции, например, ослабляя действие промотора, контролирующего *guaVA* оперон, ответственный за синтез ГМФ [53].

Наряду с IHF, FIS регулирует промотор оперона *hpaGEDFHI*, ответственного за катаболизм ароматических соединений у *E. coli*. На богатой среде (LB), FIS подавляет работу этого промотора, выключая данный катаболический путь [28]. Работа многих промоторов обеспечивается путем взаимодействия с IHF и FIS. Так, активация *nir* оперона *E. coli* (кодирует NADH-зависимую нитритредуктазу) регуляторным FNR белком модулируется IHF и FIS. Промотор *nir* содержит два сайта связывания IHF. Связывание IHF с первым приводит к репрессии, со вторым – к активации транскрипции. Связывание FIS с этим промотором подавляет транскрипцию [54]. Подавление транскрипции оперона вызвано нарушением связывания РНК-полимеразы с промотором после связывания с IHF и FIS. Баланс между активацией и репрессией оперона белками IHF и FIS обеспечивает тонкую регуляцию процесса синтеза нитритредуктазы [55].

Существует ряд малоизученных гистоноподобных белков, которые невозможно отнести ни к одному из пяти описанных семейств из вышеприведенной классификации. Так, у *Mycobacterium tuberculosis* был обнаружен гистоноподобный белок Lsr2. Его последовательность не является гомологичной ни одному другому гистоноподобному белку. Это небольшой основной белок с массой 12 кДа, способный образовывать мультимерные структуры. Lsr2 неспецифически связывается с ДНК, отдавая предпочтение ее циклическим вариантам, вызывая суперспирализацию. Этот белок ответственен за подавление экспрессии *efpA* и *iniBAC*, вызывающих устойчивость *M. tuberculosis* к антибиотикам (multi-drug tolerance). Инактивация *lsr2*, как и в случае с HLP, приводила также к изменению липидного состава клеточной стенки [56].

Гистоноподобные белки Hc1 и Hc2 (H1-like proteins) хламидий обеспечивают структурные перестройки хроматина. Жизненный цикл хламидий характеризуется наличием двух форм, – ретикулярных тел (внутриклеточная форма), и элементарных тел (внеклеточные, по-видимому, покоящиеся формы) [57]. Белок Hc1 консервативен, в то время как масса Hc2 варьирует у разных видов, а у некоторых видов он отсутствует [58]. Гиперэкспрессия Hc1 и Hc2 в *E. coli* приводит к повышенной компактизации хроматина, что делает невозможным транскрипцию, трансляцию и деление. Однако снять летальный эффект такой гиперэкспрессии этих белков оказалось возможным путем внесения в *E. coli* плазмиды, несущей ген *ispE* хламидии, кодирующий один из промежуточных метаболитов немевалонатного пути синтеза изопреноидов [58]. Предполагается, что белки Hc1 и Hc2 участвуют в переходе клеток хламидий в покоящееся состояние (внеклеточные формы), а метаболит немевалонатного пути контролирует обратимость этого состоя-

ния. Возможно, эта схема работает и в других случаях образования покоящихся форм. Так, было обнаружено, что гиперэкспрессия гена *ispE M. smegmatis* приводит к спонтанной реактивации покоящихся форм, что может говорить о влиянии продукта этого гена на предполагаемую компактизацию ДНК у микобактерий, вызванную гистоноподобными белками [59].

\*\*\*

Бактериальный нуклеоид – сложная структура, имеющая несколько уровней организации от первичной последовательности пар оснований нуклеотидов до третичной структуры бактериальной хромосомы. На протяжении жизненного цикла бактерии происходит структурная реорганизация нуклеоида с образованием суперскрученных участков ДНК. Структура доменов непостоянна и в процессе метаболизма изменяется, что обеспечивает постоянную реорганизацию хромосомы, необходимую для изменения физиологического статуса клетки. Гистоноподобные белки играют ключевую роль в этом процессе, принимая участие в организации отдельных суперскрученных петель, поддерживая “топологический гомеостаз” в клетке [60]. Эта функция осуществляется гистоноподобными белками за счет различных механизмов, в числе которых изгибание (белки типа “benders”), скручивание (белки типа “wrappers”) и формирование петель-сшивок (белки типа “bridgers”). Гистоноподобные белки прокариот представлены несколькими семействами основных белков с малой молекулярной массой, объединенных по особенностям структуры и связывания с ДНК. Представители разных семейств гистоноподобных белков осуществляют различные функции, хотя иногда у них наблюдается и их перекрывание. Кроме структурной функции гистоноподобных белков, которая хорошо изучена у эукариот, у бактерий эти белки участвуют непосредственно в регуляции отдельных оперонов. В этом смысле функция гистоноподобных белков прокариот значительно шире, чем у эукариотических гистононов. Показано, что результат функционирования гистоноподобных белков как регуляторов может быть противоположен, например, стимуляция и репрессия транскрипции, что позволяет осуществлять тонкую регуляцию экспрессии генов.

Особая роль гистоноподобных белков состоит в их участии в глубокой реорганизации хромосомы (стабилизации ее структуры) при переходе клеток в состояние покоя. Потеря способности микобактерий к реактивации в отсутствие гистоноподобного белка позволяет рассматривать соответствующий делеционный мутант в качестве потенциального вакцинного препарата.

Наши знания о бактериальных гистоноподобных белках в настоящее время ограничены, но оче-

видно, что их детальное исследование важно для понимания молекулярных основ адаптации бактерий к изменяющимся условиям их существования.

Работа выполнена при поддержке ФЦП “Научные и научно-педагогические кадры инновационной России”. Государственные контракты № 14.740.11.0801, № 14.740.11.1056, № 14.740.11.0246.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lewin B. Genes. N.-Y., Tokyo: Oxford Univ. Press, 1994. 1272 p.
- Thanbichler M., Wang S.C., Shapiro L. // J. Cell. Biochem. 2005. V. 96. № 3. P. 506–521.
- Rouviere-Yaniv J., Gros F. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1975. V. 72. № 9. P. 3428–3432.
- Dorman C.G., Deighan P. // Curr. Opin. Genet. Dev. 2003. V. 13. № 2. P. 179–184.
- Swinger K.K., Rice P.A. // Curr. Opin. Struct. Biol. 2004. V. 14. № 1. P. 28–35.
- Goodman S.D., Nickolson S.C., Nash H.A. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1992. V. 89. № 24. P. 11910–11914.
- Kamashev D., Balandina A., Rouviere-Yaniv J. // EMBO J. 1999. V. 18. № 19. P. 5434–5444.
- Benevides J.M., Danahy J., Kawakami J., Thomas G.J. // Biochemistry. 2008. V. 47. № 12. P. 3855–3862.
- Hodges-Garcia Y., Hagerman P.J., Pettijohn D.E. // J. Biol. Chem. 1989. V. 264. № 25. P. 14621–14623.
- Dame R.T., Goosen N. // FEBS Lett. 2002. V. 529. № 2–3. P. 151–156.
- Lavoie B. D., Chaconas G. // Genes Dev. 1993. V. 7. № 12B. P. 2510–2519.
- Megraw T., Chae C. // J. Biol. Chem. 1993. V. 268. № 17. P. 12758–12763.
- Megraw T.T., Kao L.R., Chae C.B. // Biochimie. 1994. V. 76. № 10–11. P. 909–916.
- Aki T., Adhya S. // EMBO J. 1997. V. 16. № 12. P. 3666–3674.
- Liu D., Yumoto H., Murakami K., Hirota K., Ono T., Nagamune H., Kayama S., Matsuo T., Miyake Y. // Mol. Microbiol. 2008. V. 68. № 5. P. 1268–1282.
- Pontigga A., Negri A., Beltrame M., Bianchi M.E. // Mol. Microbiol. 1993. V. 7. № 3. P. 343–350.
- Mukherjee A., Bhattacharyya G., Grove A. // Biochemistry. 2008. V. 47. № 33. P. 8744–8753.
- Shires K., Steyn L. // Mol. Microbiol. 2001. V. 39. № 4. P. 994–1009.
- Katsube T., Matsumoto S., Takatsuka M., Okuyama M., Ozeki Y., Naito M., Nishiuchi Y., Fujiwara N., Yoshimura M., Tsuboi T., Torii M., Oshitani N., Arakawa T., Kobayashi K. // J. Bacteriol. 2007. V. 189. № 22. P. 8241–8249.
- Lee B.H., Murugasu-Oei B., Dick T. // Mol. Gen. Genet. 1998. V. 260. P. 475–479.
- Anuchin A.M., Goncharenko A.V., Demina G.R., Mulyukin A.L., Ostrovsky D.N., Kaprelyants A.S. // FEMS Microbiol. Lett. 2010. V. 308. № 2. P. 101–107.
- Anuchin A.M., Goncharenko A.V., Galon I.V., Demidenok O.I., Kudykina Iu.K., Moisenovich M.M., Muliukin A.L., Kaprelyants A.S. // Prikl. Biokhim. Mikrobiol. 2010. V. 46. № 3. P. 308–314.
- Stinson M.W., McLaughlin R., Choi S.H., Juarez Z.E., Barnard J. // Infect. Immun. 1998. V. 66. № 1. P. 259–265.
- Portugal M.I., Todeschini A.R., Lima C.S., Silva C.A., Mohana-Borges R., Ottenhoff T. H., Mendonca-Previato L., Previato J., Pessolani M. C. // BMC Microbiol. 2008. V. 8. P. 72.
- Mukherjee A., DiMario P.J., Grove A. // FEMS Microbiol. Lett. 2009. V. 291. № 2. P. 232–240.
- Ryan V.T., Grimwade J.E., Nievera C.J., Leonard A.C. // Mol. Microbiol. 2002. V. 46. № 1. P. 121–124.
- Rampioni G., Leoni L., Pietrangeli B., Zennaro E. // BMC Microbiol. 2008. V. 8. P. 92.
- Balan B., Kolb A., Garcia J.L., Prieto M.A. // J. Biol. Chem. 2001. V. 276. № 40. P. 37060–37068.
- Rimsky S. // Curr. Opin. Microbiol. 2004. V. 7. № 2. P. 109–114.
- Tendeng C., Bertin P.N. // Trends Microbiol. 2003. V. 11. № 11. P. 511–518.
- Dorman C.J., Hinton J.C., Free A. // Trends Microbiol. 1999. V. 7. № 3. P. 124–128.
- Ceschini S., Lupidi G., Coletta M., Pon C.L., Fioretti E., Angeletti M. // J. Biol. Chem. 2000. V. 275. № 2. P. 729–734.
- Dame R.T., Wyman C., Goosen N. // Biochimie. 2001. V. 83. № 2. P. 231–234.
- Morales P., Rouviere-Yaniv J., Dreyfus M. // J. Bacteriol. 2002. V. 184. № 6. P. 1565–1570.
- Hommais F., Krin E., Laurent-Winter C., Soutonina O., Malpertuy A., Le Caer J.P., Danchin A., Bertin P. // Mol. Microbiol. 2001. V. 40. № 1. P. 20–36.
- Schröder O., Wagner R. // Biol. Chem. 2002. V. 383. № 6. P. 945–960.
- Yu R.R., DiRita V.J. // Mol. Microbiol. 2002. V. 43. № 1. P. 119–134.
- Navarre W.W., McClelland M., Libby S.J., Fang F.C. // Genes Dev. 2007. V. 21. № 12. P. 1456–1471.
- Swingle B., O’Carroll M., Haniford D., Derbyshire K.M. // Mol. Microbiol. 2004. V. 52. № 4. P. 1055–1067.
- Wardle S.J., O’Carroll M., Derbyshire K.M., Haniford D.B. // Genes Dev. 2005. V. 19. № 18. P. 2224–2235.
- Kostrewa D., Granzin J., Koch C., Choe H.W., Raghunathan S., Wolf W. // Nature. 1991. V. 349. № 6305. P. 178–180.
- Shao Y., Feldman-Cohen L.S., Osuna R. // J. Mol. Biol. 2008. V. 380. № 2. P. 327–339.
- Ball A., Osuna R., Ferguson K.C., Jonson R.C. // J. Bacteriol. 1992. V. 174. № 24. P. 8043–8056.
- Azam T.A., Ishihama A. // J. Biol. Chem. 1999. V. 274. № 46. P. 33105–33113.
- Ninnemann O., Koch C., Kahmann R. // EMBO J. 1992. V. 11. № 3. P. 1075–1083.
- Travers A., Schneider R., Muskhelishvili G. // Biochimie. 2001. V. 83. № 2. P. 213–217.
- Schneider R., Travers A., Kutateladze T., Muskhelishvili G. // Mol. Microbiol. 1999. V. 34. № 5. P. 953–964.

48. *Weinstein-Fischer D., Elgrably-Weiss M., Altuvia S.* // *Mol. Microbiol.* 2000. V. 35. № 6. P. 1413–1420.
49. *Falconi M., Prosseda G., Giangrossi M., Beghetto E., Colonna J.* // *Mol. Microbiol.* 2001. V. 42. № 2. P. 439–452.
50. *Walker K.A., Atkins C.L., Osuna R.* // *J. Bacteriol.* 1999. V. 181. № 4. P. 1269–1280.
51. *Ailyar S.E., McLeod S.M., Ross W., Hirownen C.A., Thomas M.S., Jonson R.C., Gourse R.L.* // *J. Mol. Biol.* 2002. V. 316. № 3. P. 501–516.
52. *Hirvonen C.A., Ross W., Wozniac C.E., Marasco E., Anthony J.R., Aiyar S.E., Newburn V.H., Gourse R.L.* // *J. Bacteriol.* 2001. V. 183. № 21. P. 6305–6314.
53. *Husnain S.I., Thomas M.S.* // *Microbiology.* 2008. V. 154. № 6. P. 1729–1738.
54. *Browning D.F., Cole J.A., Busby J.W.* // *Mol. Microbiol.* 2004. V. 53. № 1. P. 496–510.
55. *Browning D.F., Cole J.A., Busby S.J.* // *J. Bacteriol.* 2008. V. 190. № 21. P. 7258–7267.
56. *Chen J.M., Ren H., Shaw J.E., Wang Y.J., Li M., Leung A.S., Tran V., Berbenetz N.M., Kocíncová D., Yip C.M., Reyrat J.M., Liu J.* // *Nucleic Acids Res.* 2008. V. 36. № 7. P. 2123–2135.
57. *Grieshaber N.A., Sager J.B., Dooley C.A., Hayes S.F., Hackstadt T.* // *J. Bacteriol.* 2006. V. 188. № 14. P. 5289–5292.
58. *Baaklini I., Usongo V., Nolent F., Sanscartier P., Hraiky C., Drlica K., Drolet M.* // *J. Bacteriol.* 2008. V. 190. № 22. P. 7346–7356.
59. *Luijsterburg M.S., White M.F., Driel R., Dame R.T.* // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2008. V. 43. № 6. P. 393–418.
60. *Dame R.T., Wyman C., Wurm R., Wagner R., Goosen N.* // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. № 3. P. 2146–2150.

## Histone-Like Proteins of Bacteria (Review)

A. M. Anuchin, A. V. Goncharenko, O. I. Demidenok, and A. S. Kaprelyants

*Bach Institute of Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Leninskii pr. 33, Moscow, 119071 Russia*

*e-mail: demidenoksana@gmail.com*

Received December 8, 2010

**Abstract**—Four major families of bacterial histone-like proteins (HU, IHF, H-NS, FIS), united on the basis of structural similarity and performing specific structural and regulatory functions in the cell, are discussed. Histone-like proteins perform topological modification of the chromosome (twisting, bending, and folding) and directly regulate the functioning of promoters of individual operons. Histone-like proteins are critical for the regulation of cell metabolism, are involved in the response to environmental changes, and play a key role in the transition to and maintenance of the quiescent state of bacteria.