

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-63-66>



РАЗНООБРАЗИЕ L-МЕТИОНИН СУЛЬФОКСИМИН АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗ ИЗ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ВИДОВ БАКТЕРИЙ РОДА *ENTEROBACTER*

Т.А. Кудряшов*, М.В. Трунилина, В.В. Быков, А.С. Соколов, Ю.С. Лаптева

Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ
«Пущинский научный центр биологических исследований» РАН
142290, Российская Федерация, Московская обл., Пущино, пр-т Науки, 3

Производные L-метионина (L-метионин сульфоксимин (MSX) и L-метионин сульфон (MSO)) являются ингибиторами L-глутамин синтетазы, за счет чего проявляют токсическое действие на клетки. Они применяются в медицинской практике для терапии воспалений, онкологии и туберкулеза. Бактерии родов *Salmonella*, *Pseudomonas* и *Acinetobacter* устойчивы к токсическому действию MSX и MSO благодаря активности L-метионин сульфоксимин ацетилтрансфераз (MSX-NAT). В данной работе проведен анализ MSX-NAT различных видов рода *Enterobacter* из группы ESKAPE патогенов. Анализ множественного выравнивания ферментов выявил высокий процент идентичности их последовательностей, несмотря на разнообразие длин их полипептидных цепей, а также дополнительные уникальные вставки в N-концевой области белков, функции которых пока не установлены.

Ключевые слова: ESKAPE, GNAT-ацетилтрансферазы, L-метионин сульфоксимин, глутамин синтетаза, *Enterobacter* spp.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 23-24-00478.

Для цитирования: Кудряшов Т.А., Трунилина М.В., Быков В.В., Соколов А.С., Лаптева Ю.С. Разнообразие L-метионин сульфоксимин ацетилтрансфераз из клинически значимых видов бактерий рода *enterobacter*. *Биомедицина*. 2025;21(4):63–66. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-63-66>

Поступила 02.04.2025

Принята после доработки 17.10.2025

Опубликована 10.12.2025

DIVERSITY OF L-METHIONINE SULFOXIMINE ACETYLTRANSFERASES FROM CLINICALLY IMPORTANT BACTERIAL SPECIES OF THE *ENTEROBACTER* GENUS

Timofey A. Kudryashov*, Maria V. Trunilina, Vyacheslav V. Bykov, Andrey S. Sokolov,
Yulia S. Lapteva

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

L-methionine derivatives (L-methionine sulfoximine (MSX) and L-methionine sulfone (MSO)) are inhibitors of L-glutamine synthetase, which explains their toxic effect on cells. These derivatives are used in medical practice for treating inflammation, tuberculosis, and oncological diseases. Bacteria of the *Salmonella*, *Pseudomonas*, and *Acinetobacter* genera are resistant to the toxic effect of MSX and MSO due to the activity of L-methionine sulfoximine acetyltransferases (MSX-NAT). In this work, MSX-NAT from various *Enterobacter* species from the ESKAPE group of pathogens was analyzed.

An analysis of multiple enzyme alignments revealed a high percentage of their sequence identity, despite the diversity of their polypeptide chain lengths. In addition, unique insertions in the N-terminal region of the proteins were found, the functions of which remain to be clarified.

Keywords: ESKAPE, GNAT-acetyltransferase, L-methionine sulfoximine, glutamine synthetase, *Enterobacter* spp.

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

Funding: research was funded by a grant from the Russian Science Foundation No. 23-24-00478.

For citation: Kudryashov T.A., Trunilina M.V., Bykov V.V., Sokolov A.S., Lapteva Yu.S. Diversity of L-methionine Sulfoximine Acetyltransferases from Clinically Important Bacterial Species of the *Enterobacter* Genus. *Journal Biomed.* 2025;21(4):63–66. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-63-66>

Submitted 02.04.2025

Revised 17.10.2025

Published 10.12.2025

Введение

Производные метионина — метионин сульфоксимин (MSX) и метионин сульфон (MSO) — являются структурными аналогами глутаминовой кислоты. Их взаимодействие с остатками активного центра L-глутамин синтетазы приводит к ингибированию активности фермента и нарушению метаболизма аммиака в клетке, что влечет за собой её гибель. Ингибиторы глутамин синтетазы проявляют терапевтические эффекты в животных моделях печеночной энцефалопатии, бокового амиотрофического склероза, воспалительной печеночной недостаточности, а также применяются в терапии рака. Поскольку глутамин критически важен для роста микобактерий, MSX используют в качестве противотуберкулёзного средства как самостоятельный препарат либо в совокупности с бедаквилином [1, 4]. Однако в бактериях рода *Salmonella*,

Pseudomonas, *Acinetobacter* и др. обнаружены гены, обеспечивающие клеткам устойчивость к токсическому действию MSX и MSO [2, 3]. Гены кодируют L-метионин сульфоксимин ацетилтрансферазы (MSX-NAT), относящиеся к суперсемейству GNAT-ацетилтрансфераз. Ферменты катализируют перенос ацетильной группы от ацетил коэнзима А на Nα-аминогруппу производных метионина, что приводит к утрате их ингибирующего действия в отношении L-глутамин синтетазы.

Бактерии *Enterobacter* spp., наряду с *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, относятся к группе ESKAPE патогенов, которые вызывают тяжелые инфекции и проявляют множественную антибиотикорезистентность. Они входят в список ВОЗ от 2018 г. как бактерии, для борьбы с которыми

Таблица. Список L-метионин сульфоксимин ацетилтрансфераз различных видов *Enterobacter*

Table. List of L-methionine sulfoximine acetyltransferases of various *Enterobacter* species

Штамм	Название белка	Номер в базе данных Uniprot	Длина, а.о.	pI
<i>Enterobacter asburiae</i>	YncA	A0A376F9D8	172	5,83
<i>Enterobacter cloacae</i>	YncA	A0A377M1T3	151	5,95
<i>Enterobacter hormaechei</i>	YncA	A0A822WGS5	172	5,75
<i>Enterobacter ludwigii</i>	YncA	G8LD01	181	5,89
<i>Enterobacter</i> sp. PGRG2	MddA	A0AAAT9UWG1	172	6,10
<i>Enterobacter</i> sp. RHBSTW-00175	MddA	A0A7L7IXY2	172	5,97

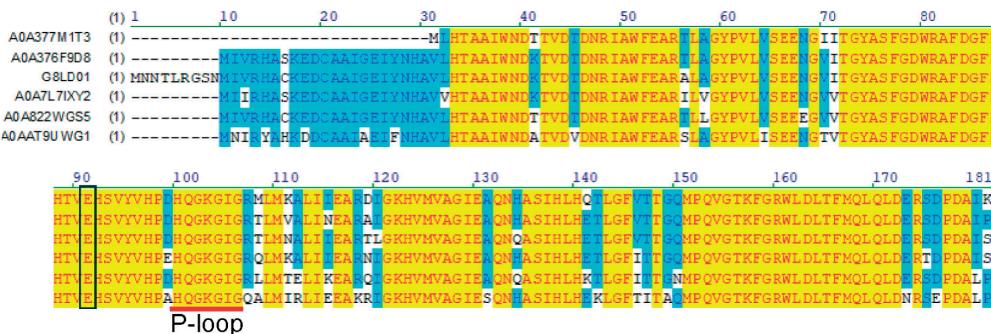


Рис. Множественное выравнивание аминокислотных последовательностей MSX-NAT, визуализированное при помощи Vector NTI Suite 8.0. Черной рамкой выделен катализитический остаток глутаминовой кислоты (E) в активном центре ферментов. Красной линией подчеркнуты аминокислоты, участвующие в координации ацетил-CoA (P-loop).

Fig. Multiple sequence alignment of MSX-NAT, performed and visualized using Vector NTI Suite 8.0. The black frame highlights the catalytic glutamic acid residue (E) in the enzyme active center. The red line underlines the amino acid sequence involved in acetyl-CoA coordination (P-loop).

необходимо разрабатывать новые антимикробные препараты [5]. В этой связи **цель** данной работы заключалась в сравнительном анализе первичных аминокислотных последовательностей L-метионин сульфоксимиин ацетилтрансферазы различных видов бактерий рода *Enterobacter*.

Материалы и методы

Для поиска L-метионин сульфоксимиин ацетилтрансфераз из различных видов рода *Enterobacter* была проанализирована база данных UniProt. Множественное выравнивание и анализ найденных последовательностей были осуществлены с помощью программного пакета Vector NTI Suite 8.0 (InforMax).

Результаты и их обсуждение

Анализ базы UniProt выявил 6 последовательностей L-метионин сульфоксимиин ацетилтрансфераз различных видов *Enterobacter* длиной от 151 до 181 а.о. (табл.). Все ферменты являются кислыми белками, их предсказанные изоэлектрические точки лежат в пределах от 5,75 до 6,1. Длина MSX-NAT у четырех видов

Enterobacter (*E. asburiae*, *E. hormaechei*, *E. sp. PGRG2*, *E. sp. RHBSTW-00175*) составляет 172 а.о., что соответствует длине наиболее изученных на сегодня MSX-NAT из *Salmonella* и *Pseudomonas*. Однако MSX-NAT у штамма *E. cloacae* меньше на 21 а.о., а MSX-NAT у штамма *E. ludwigii*, напротив, длиннее на 9 а.о. по сравнению с остальными.

Таким образом, анализ последовательностей MSX-NAT различных видов бактерий рода *Enterobacter* позволил выявить различия в организации N-концевого домена ферментов. Вклад в функциональную активность ферментов каждой из выявленных последовательностей на сегодняшний момент не описан в мировой литературе и требует дальнейшего изучения. Таким образом, анализ последовательностей MSX-NAT различных видов бактерий рода *Enterobacter* позволил выявить различия в организации N-концевого домена ферментов. Вклад в функциональную активность ферментов каждой из выявленных последовательностей на сегодняшний момент не описан в мировой литературе и требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Berlicki L. Inhibitors of glutamine synthetase and their potential application in medicine. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2008;8:869–878.
- Davies A.M., Tata R., Beavil R.L., Sutton B.J., Brown P.R. 1-Methionine sulfoximine, but not phosphinothricin, is a substrate for an acetyltransferase (gene PA4866) from *Pseudomonas aeruginosa*: structural and functional studies. *Biochemistry*. 2007;46:1829–1839.
- Hentchel K.L., Escalante-Semerena J.C. In *Salmonella enterica*, the Gcn5-related acetyltransferase MddA (formerly YncA) acetylates methionine sulfoximine and methionine sulfone, blocking their toxic effects. *Journal of Bacteriology*. 2015;197:314–325.
- Odell L.R., Nilsson M.T., Gising J., Lagerlund O., Muthas D., Nordqvist A., Karlen A., Larhed M. Functionalized 3-amino-imidazo[1,2-a]pyridines: a novel class of drug-like *Mycobacterium tuberculosis* glutamine synthetase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2009;19:4790–4793.
- Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbarth S., Mendelson M., Monnet D.L., Pulcini C., Kahlmeter G., Kluytmans J., Carmeli Y., Ouellette M., Outterson K., Patel J., Cavalieri M., Cox E.M., Houchens C.R., Grayson M.L., Hansen P., Singh N., Theuretzbacher U., Magrini N. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet. Infectious diseases*. 2018;18:318–327.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кудряшов Тимофей Андреевич*, Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ «Пущинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: kudryashovtimm@gmail.com

Трунилина Мария Викторовна, Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ «Пущинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: masha.trunilina@mail.ru

Быков Вячеслав Владимирович, Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ «Пущинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: naggilan88@gmail.com

Соколов Андрей Сергеевич, к.б.н., Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ «Пущинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: 212sok@gmail.com

Лаптева Юлия Сергеевна, к.б.н., Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ «Пущинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: yulia.s.lapteva@gmail.com

Timofey A. Kudryashov*, Institute for Biological Instrumentation, Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: kudryashovtimm@gmail.com

Maria V. Trunilina, Institute for Biological Instrumentation, Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: masha.trunilina@mail.ru

Vyacheslav V. Bykov, Institute for Biological Instrumentation, Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: naggilan88@gmail.com

Andrey S. Sokolov, Cand. Sci. (Biol.), Institute for Biological Instrumentation, Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: 212sok@gmail.com

Lapteva Yulia Sergeevna, Cand. Sci. (Biol.), Institute for Biological Instrumentation, Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: yulia.s.lapteva@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author