

УДК 577.15

АЦЕТИЛИРОВАНИЕ БЕЛКОВ У БАКТЕРИЙ КАК СПОСОБ РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА КЛЕТКИ

© 2023 г. Н. С. Плеханова^{1, *}, И. Б. Альтман², В. А. Лившиц³, М. С. Юркова¹, А. Н. Федоров¹

¹Федеральный исследовательский центр “Фундаментальные основы биотехнологии” Российской академии наук, Москва, 119071 Россия

²МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, 119454 Россия

³Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”
“Курчатовский комплекс НБИКС- природоподобные технологии”, Москва, 123182 Россия

*e-mail: plekhanovans@mail.ru

Поступила в редакцию 06.10.23 г.

После доработки 16.10.23 г.

Принята к публикации 30.10.23 г.

Ацетилирование аминокислотных остатков лизина в белках играет важную роль во многих биологических процессах. Данный процесс обнаружен практически у всех организмов, и, несмотря на распространенность этой модификации, только с развитием технологий, становится понятной сложная связь между ацетилированием белков и клеточным метаболизмом у бактерий. В этой работе рассмотрены ключевые результаты в области ацетилирования белков за последние время. В совокупности эти результаты свидетельствуют о растущем интересе к этой теме и об успехах в изучении роли ацетилирования белков у бактерий как основной посттрансляционной модификации, подчеркивая ее значимость в регуляции генов, передаче сигналов в клетках, метаболизме и адаптационных процессах.

Ключевые слова: Ацетилирование, посттрансляционные модификации

DOI: 10.56304/S0234275823050095

ВВЕДЕНИЕ

Белки представляют собой основу живых клеток. Этот универсальный класс макромолекул участвует практически во всех клеточных процессах: белки реплицируют и транскрибируют ДНК, участвуют в синтезе, процессируют и секретируют другие белки. Они контролируют клеточное деление, метаболизм и передачу молекул в клетку и из нее. Посттрансляционные модификации (ПТМ) белков дополнительно модулируют и расширяют диапазон возможных функций белка, обеспечивая быстрые ответы при относительно низких затратах для клетки. Такие изменения аминокислотных остатков белков происходит в клетках у большинства организмов: человека [1], растений [2], грибов [3] и бактерий [4]. Однако представленность ПТМ уникальна для каждого отдельно взятого организма.

Диапазон клеточных процессов, регулируемых с помощью ПТМ, достаточно широк. Участие во многих биологических процессах осу-

ществляется путем влияния на структуру и динамику белков, включая сборку ферментов и их функционирование [5], межбелковые взаимодействия [6], межклеточные взаимодействия, перенос молекул, активацию рецепторов, растворимость белков [7], фолдинг [8] и локализацию белка [9]. Однако, механизмы ПТМ и их влияние на процессы наиболее изучены у эукариот.

На сегодняшний день идентифицировано множество различных типов ПТМ в прокариотических и эукариотических клетках [10]. Такие модификации включают специфическое ковалентное добавление липидов (пальмитиновая кислота и т. д.), химических групп (фосфорил), углеводов (глюкоза) или иногда полноразмерных белков (например, убиквитин) к боковым цепям аминокислот. Глобально все ПТМ можно разделить на два больших класса: обратимые или необратимые [11]. К обратимым реакциям относятся ковалентные модификации, а к необратимым, протекающим в одном направлении — протеолитические модификации [12]. Важной особенностью некоторых ПТМ является возможность осуществляться сразу по нескольким механизмам: при участии специальных ферментов, без участия таковых или в комбина-

Список сокращений: ПТМ — посттрансляционные модификации, ЦТК — цикл трикарбоновых кислот, АсР — ацетил-фосфат, КоА — Коэнзим А.

ции. Примерами ПТМ, реализующихся только по неферментативному механизму, являются карбамилрование, карбонилирование, нитрозилирование, гликирование и гомоцистеинилирование [13]. Противоположностью является самая изученная ПТМ — фосфорилирование. Данная модификация реализуется только по ферментативному механизму, а значит, для своей реализации требует специальных ферментов: прямая реакция катализируется киназами, а обратная фосфатазами, что позволяет процессу быть динамичным [14]. Также существуют ПТМ, способные реализовываться сразу по двум механизмам. Одной из таких ПТМ является ацетилирование аминокислотных остатков лизина у различных организмов, включая бактерии. У последних ацетилирование является самой распространенной ПТМ.

В отличие от клеток растений и животных, бактерии находятся в постоянно изменяющейся окружающей среде, что заставляет их адаптироваться к конкретной ситуации по-разному, например, преобразованием структурных и транспортных белков, выделением токсинов, усилением синтеза конкретных ферментов и т. д. Однако механизм приспособления к изменению окружающей среды будет выбираться с учетом затрат клеточных ресурсов, необходимых для осуществления адаптации. Иными словами, клетка выберет наиболее простой путь решения проблемы. Например, в случае, если клетки *E. coli* растут в среде, в которой одновременно присутствуют глюкоза и лактоза, в первую очередь будет утилизирована глюкоза, так как для метаболизма глюкозы требуется на два фермента меньше, чем для метаболизма лактозы.

В процессе эволюции бактерии разработали сложные механизмы регуляции как катаболических, так и анаболических путей. Основными, как и у эукариот, являются те ПТМ белков, которые затрагивают почти все аспекты клеточной активности от генотипа до функционального фенотипа [10]. ПТМ у бактерий увеличивают функциональное разнообразие протеома и изменяют характеристики белка, такие как ферментативная активность, субклеточная локализация, стабильность, деградация и белок-белковое взаимодействие, тем самым влияют на рост клеток, вирулентность, определение кворума и хемотаксис и регулируют метаболизм в целом [15–17].

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ И ИЗУЧЕНИЯ ПРОЦЕССА АЦЕТИЛИРОВАНИЯ

Ацетилирование боковых цепей лизина было впервые обнаружено в гистоновых белках Филлипсом в 1963 г. [18]. В 1964 г. Алрэй связал нейтрализацию положительно заряженного лизина в хроматине с ацетилированием и ослаблением взаимодействия с отрицательно заряженной ДНК и, следовательно, с усилением экспрессии генов

[19]. Первые данные о количественном анализе всех ацетилированных клеточных белков в клетках бактерии (ацетиломе) были опубликованы в 2008 г. [20], с тех пор было проведено более 50 подобных исследований, благодаря которым стало возможным делать выводы о влиянии различных условий культивирования штаммов на эту ПТМ белков.

Известно, что ацетилирование лизина и ферменты, регулирующие данный процесс, играют ключевую роль в клеточной физиологии млекопитающих [21–23]. В результате проведения исследований ацетилированного протеома в растениях [24, 25] было идентифицировано 416 сайтов модифицированных лизинов в 277 белках, которые участвуют в самых разнообразных биологических процессах в клетках мягкой пшеницы (*Triticum aestivum*) [26]. Однако степень и функции этого модификации в прокариотических клетках остаются в значительной степени неизученными, поэтому изучения процесса ацетилирования у бактерий представляет собой несомненный научный интерес.

К настоящему времени ацетиломы были тщательно проанализированы и идентифицированы у нескольких бактерий, таких как *Escherichia coli* [20], *Thermus thermophilus* [27], *Bacillus subtilis* [28]. Интересно, что более 70% ацетилированных белков являются метаболическими ферментами и регуляторами трансляции, что указывает на тесную связь этой модификации с метаболизмом.

ВЛИЯНИЕ ПРОЦЕССА АЦЕТИЛИРОВАНИЯ НА КЛЕТОЧНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ

Q. Wang с соавторами [29], обнаружили потенциальный регуляторный механизм, координирующий поток углерода центрального метаболизма *S. enterica* посредством обратимого ацетилирования. Авторы продемонстрировали, что ферменты центрального метаболизма у сальмонелл модифицируются по-разному в зависимости от концентрации источника углерода. Согласно результатам исследования, относительная активность ключевых ферментов, контролирующих поток гликолиза по сравнению с глюконеогенезом, а также разветвление между цитратным циклом и глиоксилатным шунтом, регулировалась ацетилированием.

B. Schilling с соавторами [30] исследовали факторы, влияющие на ацетилирование лизина, сравнивая рост клеток *E. coli* на глюкозе и ксилане. Было обнаружено, что характер ацетилирования не меняется в зависимости от утилизируемого бактерией источника углерода, скорее, влияет его количество. При этом большее количество сахара приводит к большему количеству ацетилированных аминокислотных остатков в белках.

Интересно, что метаболические пути с высокой степенью ацетилирования конкурируют друг с

другом как за углерод, так и за кофакторы. Например, путь Эмбдена-Парнаса-Мейергофа и глюконеогенез являются противоположными процессами; первый метаболизирует глюкозо-6-фосфат, в то время как второй синтезирует его. Глюкозо-6-фосфат является субстратом как для пути Эмбдена-Мейерхоффа-Парнаса, так и для пентозофосфатного пути [31]. Коэнзим А (КоА) должен распределяться между метаболизмом пирувата и циклом трикарбоновых кислот (ЦТК); и пируватдегидрогеназа и 2-оксоглутаратдегидрогеназа используют КоА в качестве субстрата для синтеза, соответственно, ацетил-КоА и сукцинил-КоА. Эти ферментные комплексы также имеют общую высокоацетилированную субъединицу, липоамиддегидрогеназу (LpdA). Возможно, что ацетилирование ключевых ферментов помогает управлять метаболической конкуренцией, обеспечивая механизм, с помощью которого центральные метаболические ферменты приспособливают свою функцию к изменяющемуся статусу клетки [32].

С регуляторной точки зрения связь между метаболизмом углерода и ацетилированием имеет смысл. Когда поток углерода превышает возможности цикла ЦТК, результатом является накопление побочных продуктов, чаще всего ацетата. Данный процесс реализуется путем каскада ферментативных реакций, катализируемых фосфатацетилтрансферазой (Pta) и ацетаткиназой (AckA). В этом сценарии избыток ацетил-КоА превращается в ацетилфосфат (AcP) через Pta вместо того, чтобы входить в цикл ЦТК [33]. В этом случае, индуцированная глюкозой транскрипция с промоторов *prg* и *srxP* подавляется за счет регуляции на геномном уровне, тем самым снижая соотношение ацетил-КоА к КоА [34].

ИЗМЕНЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА БАКТЕРИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПУТЕМ АЦЕТИЛИРОВАНИЯ ФЕРМЕНТОВ ЦЕНТРАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА

Как было отмечено, ацетилирование лизина также влияет на распределение потоков между некоторыми важными ветвями метаболизма, такими как гликолиз и глюконеогенез, между гликолатным шунтом и циклом ЦТК, а также между ЦТК и гликолизом. Регулирование подобного рода можно добиться путем ацетилирования ключевых ферментов центрального метаболизма.

Впервые ацетилирование бактериального метаболического фермента было обнаружено при анализе ацетил-КоА-синтетазы (Acs) из *Salmonella enterica* [35]. Starai V.J. с соавторами показали, что лизин в положении 609 обратимо ацетилируется ферментом из семейства лизин-ацетилтрансфераз Pat и деацетилируется ферментом CobB. Показано, что присутствие ацетильной группы у лизина в этом положении блокирует каталитическую

активность Acs. Позднее эта регуляция Acs с помощью ацетилирования была найдена у широкого спектра бактерий, например, у *Escherichia coli* [36, 37].

Фермент *E. coli* NhoA, N-гидроксиариламин-О-ацетилтрансфераза, содержит два сайта ацетилирования, остатки лизина в этих сайтах *in vitro* деацетилируются ферментом CobB. Zhang Q. с соавторами [38] выяснили, что аминокислотные замены ацетилированных остатков лизина приводили к частичной потере ферментативной функции NhoA *in vivo*.

Функциональное исследование ацетилированных белков у *Aeromonas hydrophila* показало связь с основными биологическими процессами, особенно метаболическими путями. В качестве объекта более детального изучения был выбран фермент аутоиндуктора-2 — синтаза LuxS, участвующий в определении кворума бактерий. L. Sun с соавторами установили, что аминокислотный остаток лизина в положении 165 подвержен двум конкурирующим посттрансляционным модификациям — ацетилированию и сукцинированию. Согласно исследованию, ферментативная активность LuxS снижается в результате ацетилирования, тогда как сукцинирование действует как положительный регулятор [39].

J. Bi с соавторами [40] обнаружили, что ацетилирование лизина играет важную роль в модуляции центрального углеродного метаболизма у *Mycobacterium tuberculosis*. Мутант *M. tuberculosis*, с делецией гена *cobB*, демонстрировал улучшенный рост в среде, содержащей жирные кислоты. Общий анализ ацетилома лизина данного организма выявил три ацетилированных остатка лизина (K322, K331 и K392) изоцитратлиазы (ICL1). Используя систему генетического кодирования, было показано, что ацетилирование K392 увеличивало активность фермента ICL1, тогда как ацетилирование в позиции K322 ее снижало.

Фосфоенолпируваткарбоксилаза (Ppc) *E. coli* катализирует карбоксилирование фосфоенолпирувата с образованием оксалоацетата и участвует в восполнении метаболитов в цикле ЦТК. Данный фермент имеет пять ацетилированных лизинов, ни один из них не находится в области активного центра и не участвует в формировании связей с субстратами. Количественный анализ ацетилированных пептидов Ppc показал, что относительное количество ацетилированного лизина в положении 317 увеличивалось во время роста на глюкозе по сравнению с ксилозой как при высоких (4%), так и при низких (0.4%) концентрациях сахара, что указывает на то, что процесс ацетилирования зависит от вида источника углерода [31].

Фермент аденозилметионинсинтаза (MAT) содержит 12 сайтов ацетилирования [41]. MAT не является субстратом ацетилтрансферазы YfiQ, а скорее аутоацетилируется в присутствии ацетил-

КоА, а затем деацетируется CobB *in vitro*. Замена лизина на глутамин или аргинин в семи сайтах ацетилирования MAT приводило к снижению ее активности.

Все эти примеры демонстрируют ингибирующие эффекты ацетилирования. До сих пор не обнаружено примеров бактериальной ферментативной активности, стимулируемой ацетилированием, однако такая регуляция была описана у эукариот [42].

МЕХАНИЗМЫ АЦЕТИЛИРОВАНИЯ

Уже упоминалось, что ацетилирование аминокислотных остатков лизина реализуется по двум механизмам: ферментативному и неферментативному. Преобладающим механизмом является неферментативное донорство ацетильной группы высокоэнергетического соединения ацетилфосфата (АсР) на чувствительный аминокислотный остаток лизина в белке [43, 44].

Неферментативное ацетилирование

В своей статье В. Schilling с соавторами [31] изучали количественное ацетилирование белков *E. coli* во время роста клеток на глюкозе и ксилитозе как при высоких, так и при низких концентрациях этих сахаров. Перед исследователями стояла цель проанализировать, различается ли количественное ацетилирование лизина во время роста на двух разных источниках углерода. Исследователи не наблюдали существенных различий между количеством ацетилированных лизинов во время роста на этих двух сахарах. Однако были обнаружены количественные изменения в ацетилировании лизина в зависимости от исходной концентрации сахара, причем рост клеток при более высокой концентрации сахара вызывал большую степень ацетилирования. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что ацетилирование лизина происходит в результате накопления промежуточных продуктов метаболизма, главным образом АсР, в условиях благоприятствующих продукции ацетата. Другими словами, всякий раз, когда клетки производят ацетат, они также ацетируют свои белки без участия специальных ферментов. Влияние АсР на неферментативное ацетилирование белков было обнаружено у многих бактерий, например, у *E. coli* [43, 44], *Bacillus subtilis* [45] и *Neisseria gonorrhoeae* [46].

Как же происходит неферментативное ацетилирование аминокислотных остатков лизина? В основе данного процесса лежит самопроизвольно протекающая химическая реакция, в результате которой не расходуются энергетически значимые субстраты [47]. Основными химическими агентами, донорами ацетильных групп, являются АсР и ацетил-КоА. Согласно результатам ранних исследований, гистоны и синтетические лизинсодержащие пептиды ацетируются *in vitro* в присутствии

ацетил-КоА [48]. Однако после открытия лизинацетилтрансфераз изучение неферментативного ацетилирования *in vivo* долгое время не проводилось. Интерес исследователей к изучению этого механизма вновь возник только более чем четыре десятилетия спустя.

Масштабы неферментативного ацетилирования *in vivo* впервые были оценены В. Т. Weinert с соавторами [49]. Исследователи использовали количественную масс-спектрометрию для измерения изменений степени ацетилирования белков в *Saccharomyces cerevisiae*. Показано, что задержка роста в сочетании с высоким “уровнем” метаболизма приводила к накоплению в клетках ацетил-КоА, посредством которого происходило ацетилирование аминокислотных остатков лизина по неферментативному механизму.

По аналогичному механизму реализуется процесс ацетилирования и в бактериях [44]. Было установлено, что по количеству чувствительных лизинов АсР-зависимое ацетилирование превосходит ацетилирование лизинов, катализируемое ацетилтрансферазами. Согласно кристаллографическим данным, АсР может связываться с белками в их активных центрах и сайтах связывания кофакторов, а также потенциально везде, где могут связываться с белком молекулы с фосфатной группой [43].

Преимуществом неферментативного ацетилирования является возможность модифицировать лизины, доступ к которым пространственно затруднен для ацетилтрансфераз. Относительно небольшие молекулы АсР и ацетил-КоА способны взаимодействовать с аминокислотными остатками лизина не экспонированными на поверхности белков [50].

Однако до сих пор не вполне ясно, в каких условиях регулируется неферментативное ацетилирование и каковы его функции, но известно, что на него влияют реакционная способность донора ацетильной группы и его концентрация в клетках, доступность различных остатков лизина в белке и локальный pH.

Ферментативное ацетилирование

Аминокислотные остатки лизина в белках могут ацетилироваться под действием специальных ферментов — ацетилтрансфераз. Так как изначально ацетилирование изучалось как модификация гистонов, ферменты, которые катализируют этот процесс, сначала назывались “НАТ” (расшифровывается как гистон-ацетилтрансфераза (Histone)); более широкий термин “КАТс” (расшифровывается как лизин (K) ацетилтрансфераза) получил распространение позднее. В 1996 г. была описана способность к переносу ацетильной группы у дрожжевого белка 5 (Gcn5). Gcn5 и

его гомологи стали, вероятно, наиболее изученными из всех ферментов КАТ. На сегодняшний день семейство N-ацетилтрансфераз, родственное GCN5 (GNAT), представляет собой важное семейство, которое включает более 100 000 белков как в эукариотах, так и в прокариотах [51].

Все известные бактериальные N-ацетилтрансферазы можно разделить на N α -ацетилтрансферазы (aNAT) и N ϵ -ацетилтрансферазы (bKAT). Первые катализируют перенос ацетильной группы с ацетил-КоА на α -аминогруппу первого аминокислотного остатка белка. N α -ацетилирование всегда опосредовано ферментами, обычно необратимо и реже встречается у бактерий. bNAT катализирует реакцию, при которой модифицируется ϵ -аминогруппа аминокислотного остатка лизина.

Механизм реакции bKAT протекает через образование тройного комплекса за счет ассоциации КАТ, Ас-КоА и субстрата. Данный процесс включает три стадии:

(i) удаление протона с целевого лизина субстрата кислотным остатком фермента, в основном глутаматом;

(ii) нуклеофильная атака депротонированного лизина на карбонильный углерод связанного Ас-КоА;

(iii) протонирование и высвобождение кофермента А, обычно остатком тирозина в активном центре КАТ [52–54].

GNAT-KAT имеют консервативный мотив последовательности (Q/RXXGXG/A), который служит гидрофобным карманом для связывания ацетил-КоА. Это гарантирует хорошую скоординированность фермента и субстрата для облегчения катализа.

Доменная организация бактериальных протеинацетилтрансфераз.

Независимо от субстратной специфичности ацетилтрансферазы классифицируют на основе их доменной организации. На сегодняшний день обнаружено четыре доменные организации ацетилтрансфераз [55].

Ацетилтрансферазы типа I были обнаружены у *S. enterica* и *E. coli*. Данные ферменты состоят из большого N-концевого домена (~700 аминокислотных остатков) с неизвестной функцией и GNAT-каталитического C-концевого домена (~200 аминокислотных остатков) [56]. Хотя физиологическую функцию большого N-концевого домена еще предстоит определить, исследования показали, что каждый мономер фермента *S. enterica* связывает две молекулы ацетил-КоА, одну на C-концевом домене и одну на N-концевом [57]. Возможно, что связывание ацетил-КоА с последним является регуляторным механизмом, запус-

кающим ацетилирование, но это еще предстоит продемонстрировать экспериментально.

Ацетилтрансферазы типа II были обнаружены у *Streptomyces lividans* (PatA) [55]. Этот тип ацетилтрансферазы уникален по ориентации домена. В отличие от bGNAT типа I, N-концевой домен ферментов типа II является каталитическим (~200 аминокислотных остатков), а C-концевой регуляторным (~900 аминокислотных остатков), который имеет неизвестную функцию.

Ацетилтрансферазы типа III сходны с типом I тем, что содержат N-концевой регуляторный домен и C-концевой каталитический домен GNAT. Ферменты III типа отличаются тем, что их регуляторный N-конец меньше (примерно 300–400 аминокислотных остатков), а их специфические регуляторные функции известны.

Ацетилтрансферазы типа IV не имеют регуляторного домена и состоят только из каталитического домена GNAT. Ацетилтрансферазы с такой организацией домена наиболее распространены у бактерий. Например, *S. enterica* имеет одну ацетилтрансферазу типа I и 25 ацетилтрансфераз типа IV. Есть несколько известных исключений из этого правила, например, у *Bacillus subtilis* обнаружены исключительно ацетилтрансферазы типа IV.

В литературе имеется множество примеров, подтверждающих вывод о том, что у бактерий ферментативное ацетилирование белков имеет большое физиологическое значение. Хотя не понятно, что вызывает активность ацетилтрансфераз, известно, что ацетилирование необходимо для поддержания клеточного гомеостаза, модуляции транскрипции основных генов и изменения клеточного метаболизма в зависимости от стрессовых факторов окружающей среды или ниш [58].

ВАЖНОСТЬ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ацетилирование и устойчивость к антибиотикам

Информации о новых исследованиях процесса ацетилирования с каждым днем становится все больше. Это создает прочную основу для дальнейшей характеристики ферментов семейства GNAT. Ацетилирование в сочетании с деацетилированием представляет собой быстрый способ для клетки регулировать клеточный метаболизм и участвует во множестве важных процессов, начиная от вирулентности и, заканчивая центральным метаболизмом и связыванием ДНК.

На сегодняшний день вызывают беспокойство механизмы возникновения устойчивости к антибиотикам у бактерий, и поэтому ведется поиск новых антимикробных стратегий. Проведенные исследования уже выявили несколько механизмов, с помощью которых бактерии справляются с антибиотиками, включая мутации в различных

генах, приобретение плазмид, придающих резистентность, модификацию или деградацию мишеней для антибиотиков, ингибирование или подавление проницаемости мембран и стимулирование оттока лекарств [59, 60]. Однако понимания роли и вклада отдельно взятых генов или белков недостаточно [61, 62], необходимо разрабатывать подходы для анализа механизмов, которые могут предоставить исчерпывающую информацию о полном комплексе реакций и их взаимодействии, связанных с возникновением устойчивости у бактерий к антибиотикам.

Все больше и больше работ проливают свет на значимость регулирования метаболизма в формировании устойчивости бактерий к антибиотикам. В большинстве своем исследования в данной области проводятся путем протеомного анализа патогенных штаммов.

Z. Fang с соавторами [63] использовали количественный протеомный анализ в сочетании с обогащением антителами, чтобы исследовать, как ацетилирование влияет на устойчивость бактерий к β -лактамам (ампициллину), аминогликозидам (канамицину) и полипептидам (полимиксину В). Показано, что ацетилирование лизина позитивно влияет на подвижность бактерий и отрицательно на энергетический обмен. Исследуя роль ацетилирования, авторы обнаружили ключевые ацетилированные регуляторные белки, которые открывают новую перспективу для изучения механизмов бактериальной резистентности. Кроме того, было установлено, что деацетилирование лизина K413 белка RukF может повысить ферментативную активность этого фермента, что приводит к усилению энергетического метаболизма в бактериях, что, в свою очередь, повышает чувствительность штаммов к антибиотикам.

Изучая протеом *Edwardsiella tarda*, Y. Fu с соавторами [64] обнаружили, что белок RukF также ацетилирован, хотя и по иным сайтам. Авторы установили, что по крайней мере 45 ацетилированных белков участвуют в возникновении бактериальной устойчивости к противомикробным препаратам.

M.W. Vetting с соавторами [65] анализировали структурные и каталитические корреляции между членами суперсемейства N-ацетилтрансфераз у про- и эукариот. У бактерии *Salmonella enterica* исследователями был обнаружен структурно подобный аналог Hra2-кодируемой гистоновой ацетилтрансферазе из *Saccharomyces cerevisiae*, состоящий из 145 аминокислот. Предсказанный авторами фермент, показал значительную гомологию аминокислотной последовательности с другими аминогликозид-6'-ацетилтрансферазами и членами этого суперсемейства. Данный фермент способен связывать белки и пептиды, а также аминогликозиды, вызывая резистентность организма к этому

классу антибиотиков. Все проанализированные структурные и каталитические сходства приводят к предположению, что кодируемые бактериальные ацетилтрансферазы, в том числе функционально идентифицированные как аминогликозид-ацетилтрансферазы, являются эволюционными предшественниками эукариотических гистоновых ацетилтрансфераз.

При сравнении резистентных и чувствительных к ципрофлоксацину штаммов *Salmonella* являются частично ацетилированные белки, относящиеся к метаболическим процессам биосинтеза антибиотиков и бактериального хемотаксиса. Среди дифференциально ацетилированных белков 14 непосредственно вовлечены в устойчивость к антибиотикам, а ацетилирование по лизину представляет собой существенное различие между устойчивым и чувствительным штаммом [66].

Практическое применение

Основной принцип конструирования штаммов-продуцентов экономически значимых продуктов заключается в перенаправлении потока углерода по заданному пути и увеличении его уровня конверсии. Регуляция такого потока определяется активностью его ключевых ферментов и их взаимодействием с другими ферментами центрального метаболизма. На первых этапах развития науки это достигалось путем селекции и отбора штаммов на токсичных для клеток аналогах целевого продукта или промежуточных метаболитов. Таким образом, исследователям удавалось снимать ингибирование ферментов конечным продуктом, увеличивать синтез белков и усиливать экспорт продукта. Позже, с развитием молекулярно-биологических методов, появились подходы, сформировавшие новое направление, которое получило название метаболическая инженерия.

Первые рекомбинантные штаммы-продуценты представляли собой клетки, содержащие плазмидные ДНК, несущие ключевые гены для биосинтеза целевого продукта. Наличие таких плазмид позволяло достаточно легко экспрессировать как чужеродные, так и нативные гены в клетках микроорганизмов; до широкого распространения молекулярно-биологических методов данный подход был единственным способом увеличить число копий генов. В дальнейшем благодаря развитию генетического инструментария стало возможным увеличение количества копий генов и оперонов путем их интеграции в хромосому, что повысило стабильность штаммов по сравнению с плазмидными аналогами [67].

Оптимизация уровня экспрессии интегрированных генов достигается за счет использования промоторов разной силы и их усовершенствования, прокариотических промоторов, что в свою

очередь позволяет регулировать метаболические потоки путем воздействия на транскриптом [68].

На сегодняшний день очень мало исследований посвящено ацетилированию белков как инструменту создания бактериальных штаммов-продуцентов. Детальное изучение этой посттрансляционной модификации у бактерий позволит разработать новые подходы “тонкой настройки” метаболизма, путем влияния на уже синтезированные белки.

В развивающейся области ацетилирования белков существует еще множество нерешенных вопросов и потенциальных возможностей для использования в фундаментальной и прикладной областях науки. Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что ферментативная активность белка — не единственный аспект, на который влияет ацетилирование аминокислотных остатков лизина, и, возможно, нам необходимо уделять больше внимания влиянию ацетилирования на структуру, олигомеризацию и белок-белковое взаимодействие.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках программы по развитию генетических технологий на 2019–2027 гг. (Соглашение № 075-15-2021-1071).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bagwan N., El Ali H.H., Lundby A. Proteome-Wide Profiling and Mapping of Post Translational Modifications in Human Hearts. *Sci. Rep.*, 2021, 11(1), 2184. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81986-y>
2. Friso G., van Wijk K.J. Post-Translational Protein Modifications in Plant Metabolism. *Plant Physiol.*, 2015, 169(3), 1469–1487. <https://doi.org/10.1104/pp.15.01378>
3. Retamal C., Ball B., Geddes-McAlister J. Post-Translational Modifications Drive Success and Failure of Fungal–Host Interactions. *J. Fungi*, 2021, 7(2), 124. <https://doi.org/10.3390/jof7020124>
4. Macek B., Forchhammer K., Hardouin J., Weber-Ban E., Grangeasse C., Mijakovic I. Protein Post-Translational Modifications in Bacteria. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2019, 17(11), 651–664. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0243-0>
5. Ryšlavá H., Doubnerová V., Kavan D., Vaněk O. Effect of Posttranslational Modifications on Enzyme Function and Assembly. *J. Proteomics*, 2013, 92, 80–109. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2013.03.025>
6. Marshall C.J. Protein Prenylation: A Mediator of Protein-Protein Interactions. *Science*, 1993, 259(5103), 1865–1866. <https://doi.org/10.1126/science.8456312>
7. Pappolla M.A., Bryant-Thomas T.K., Herbert D., Pacheco J., Fabra Garcia M., Manjon M., Girones X., Henry T.L., Matsubara E., Zambon D., Wolozin B., Sano M., Cruz-Sanchez F.F., Thal L.J., Petanceska S.S., Refolo L.M. Mild Hypercholesterolemia Is an Early Risk Factor for the Development of Alzheimer Amyloid Pathology. *Neurology*, 2003, 61(2), 199–205. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000070182.02537.84>
8. Katzman R., Terry R., DeTeresa R., Brown T., Davies P., Fuld P., Renbing X., Peck A. Clinical, Pathological, and Neurochemical Changes in Dementia: A Subgroup with Preserved Mental Status and Numerous Neocortical Plaques. *Ann. Neurol.*, 1988, 23(2), 138–144. <https://doi.org/10.1002/ana.410230206>
9. Rochet J.-C. Novel Therapeutic Strategies for the Treatment of Protein-Misfolding Diseases. *Expert Rev. Mol. Med.*, 2007, 9(17), 1–34. <https://doi.org/10.1017/S1462399407000385>
10. Walsh C.T., Garneau-Tsodikova S., Gatto G.J. Protein Posttranslational Modifications: The Chemistry of Proteome Diversifications. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, 44(45), 7342–7372. <https://doi.org/10.1002/anie.200501023>
11. Huang J., Wang F., Ye M., Zou H. Enrichment and Separation Techniques for Large-Scale Proteomics Analysis of the Protein Post-Translational Modifications. *J. Chromatogr. B Biomed. Appl.*, 2014, 1372, 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2014.10.107>
12. Ke M., Shen H., Wang L., Luo S., Lin L., Yang J., Tian R. Identification, Quantification, and Site Localization of Protein Posttranslational Modifications via Mass Spectrometry-Based Proteomics. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2016, 919, 345–382. https://doi.org/10.1007/978-3-319-41448-5_17
13. Šoškić V., Groebe K., Schrattenholz A. Nonenzymatic Posttranslational Protein Modifications in Ageing. *Exp. Gerontology*, 2008, 43(4), 247–257. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2007.12.001>
14. Ardito F., Giuliani M., Perrone D., Troiano G., Muzio L.L. The Crucial Role of Protein Phosphorylation in Cell Signaling and Its Use as Targeted Therapy (Review). *Int. J. Mol. Med.*, 2017, 40(2), 271–280. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3036>
15. Ren J., Sang Y., Lu J., Yao Y.F. Protein Acetylation and Its Role in Bacterial Virulence. *Trends Microbiol.*, 2017, 25(9), 768–779. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.04.001>
16. Peng B., Li H., Peng X. Proteomics Approach to Understand Bacterial Antibiotic Resistance Strategies. *Expert Rev. Proteomics*, 2019, 16(10), 829–839. <https://doi.org/10.1080/14789450.2019.1681978>
17. Yao Z., Guo Z., Wang Y., Li W., Fu Y., Lin Y., Lin X. Integrated Succinylome and Metabolome Profiling Reveals Crucial Role of S-Ribosylhomocysteine Lyase in Quorum Sensing and Metabolism of *Aeromonas Hydrophila*. *Mol. Cell. Proteomics*, 2019, 18(2), 200–215. <https://doi.org/10.1074/mcp.RA118.001035>
18. Phillips D. The Presence of Acetyl Groups in Histones. *Biochem. J.*, 1963, 87(2), 258–263. <https://doi.org/10.1042/bj0870258>
19. Allfrey V.G., Faulkner R., Mirsky A.E. Acetylation and methylation of histones and their possible role in the regulation of RNA synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1964, 51(5), 786–794. <https://doi.org/10.1073/pnas.51.5.786>
20. Isogai S., Takagi H. Enhancement of Lysine Biosynthesis Confers High-Temperature Stress Tolerance to *Escherichia Coli* Cells. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*,

- 2021, 105(18), 6899–6908.
<https://doi.org/10.1007/s00253-021-11519-0>
21. Schröder S., Herker E., Itzen F., He D., Thomas S., Gilchrist D.A., Kaehlcke K., Cho S., Pollard K.S., Capra J.A., Schnölzer M., Cole P.A., Geyer M., Bruneau B.G., Adelman K., Ott M. Acetylation of RNA Polymerase II Regulates Growth-Factor-Induced Gene Transcription in Mammalian Cells. *Mol. Cell*, 2013, 52(3), 314–324.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2013.10.009>
 22. Smith K., Shen F., Lee H.J., Chandrasekaran S. Metabolic Signatures of Regulation by Phosphorylation and Acetylation. *Science*, 2022, 25(1), 103730.
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103730>
 23. Ketema E.B., Lopaschuk G.D. Post-Translational Acetylation Control of Cardiac Energy Metabolism. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2021, 8, 723996.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.723996>
 24. Xia L., Kong X., Song H., Han Q., Zhang S. Advances in Proteome-Wide Analysis of Plant Lysine Acetylation. *Plant Commun.*, 2022, 3(1), 100266.
<https://doi.org/10.1016/j.xplc.2021.100266>
 25. Yao X., Shen W. Crucial Function of Histone Lysine Methylation in Plant Reproduction. *Chin. Sci. Bull.*, 2011, 56(33), 3493–3499.
<https://doi.org/10.1007/s11434-011-4814-3>
 26. Zhang Y., Song L., Liang W., Mu P., Wang S., Lin Q. Comprehensive Profiling of Lysine Acetylproteome Analysis Reveals Diverse Functions of Lysine Acetylation in Common Wheat. *Sci. Rep.*, 2016, 6(1), 21069.
<https://doi.org/10.1038/srep21069>
 27. Okanishi H., Kim K., Masui R., Kuramitsu S. Acetylome with Structural Mapping Reveals the Significance of Lysine Acetylation in *Thermus Thermophilus*. *J. Proteome Res.*, 2013, 12(9), 3952–3968.
<https://doi.org/10.1021/pr400245k>
 28. Kim D., Yu B.J., Kim J.A., Lee Y., Choi S., Kang S., Pan J. The Acetylproteome of Gram-positive Model Bacterium *Bacillus Subtilis*. *Proteomics*, 2013, 13(10–11), 1726–1736.
<https://doi.org/10.1002/pmic.201200001>
 29. Wang Q., Zhang Y., Yang C., Xiong H., Lin Y., Yao J., Li H., Xie L., Zhao W., Yao Y., Ning Z.-B., Zeng R., Xiong Y., Guan K.L., Zhao S., Zhao G.P. Acetylation of Metabolic Enzymes Coordinates Carbon Source Utilization and Metabolic Flux. *Science*, 2010, 327(5968), 1004–1007.
<https://doi.org/10.1126/science.1179687>
 30. Schilling B., Christensen D., Davis R., Sahu A.K., Hu L.I., Walker-Peddakotla A., Sorensen D.J., Zemaitaitis B., Gibson B.W., Wolfe A.J. Protein Acetylation Dynamics in Response to Carbon Overflow in *Escherichia coli*. *Mol. Microbiol.*, 2015, 98(5), 847–863.
<https://doi.org/10.1111/mmi.13161>
 31. Schilling B., Basisty N., Christensen D.G., Sorensen D., Orr J.S., Wolfe A.J., Rao C.V. Global Lysine Acetylation in *Escherichia coli* Results from Growth Conditions That Favor Acetate Fermentation. *J. Bacteriol.*, 2019, 201(9).
<https://doi.org/10.1128/JB.00768-18>
 32. Keseler I.M., Mackie A., Peralta-Gil M., Santos-Zavaleta A., Gama-Castro S., Bonavides-Martínez C., Fulcher C., Huerta A.M., Kothari A., Krummenacker M., Latendresse M., Muñoz-Rascado L., Ong Q., Paley S., Schröder I., Shearer A.G., Subhraveti P., Travers M., Weerasinghe D., Weiss V., Collado-Vides J., Gunsalus R.P., Paulsen, Karp P.D. EcoCyc: Fusing Model Organism Databases with Systems Biology. *Nucleic Acids Res.*, 2013, 41(D1), D605–D612.
<https://doi.org/10.1093/nar/gks1027>
 33. Wolfe A.J. The Acetate Switch. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2005, 69(1), 12–50.
<https://doi.org/10.1128/MMBR.69.1.12-50.2005>
 34. Lima B.P., Antelmann H., Gronau K., Chi B.K., Becher D., Brinsmade S.R., Wolfe A.J. Involvement of Protein Acetylation in Glucose-Induced Transcription of a Stress-Responsive Promoter: Acetylation of RNA Polymerase. *Mol. Microbiol.*, 2011, 81(5), 1190–1204.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2011.07742.x>
 35. Starai V.J., Celic I., Cole R.N., Boeke J.D., Escalante-Semerena J.C. Sir2-Dependent Activation of Acetyl-CoA Synthetase by Deacetylation of Active Lysine. *Science*, 2002, 298(5602), 2390–2392.
<https://doi.org/10.1126/science.1077650>
 36. Castaño-Cerezo S., Berna V., Blanco-Catalá J., Iborra J.L., Cánovas M. CAMP-CRP Co-Ordinates the Expression of the Protein Acetylation Pathway with Central Metabolism in *Escherichia Coli*: CAMP-CRP Regulates Protein Acetylation in *E. Coli*. *Mol. Microbiol.*, 2011, 82(5), 1110–1128.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2011.07873.x>
 37. Gallego-Jara J., Écija Conesa A., de Diego Puente T., Lozano Terol G., Cánovas Díaz M. Characterization of CobB Kinetics and Inhibition by Nicotinamide. *PLoS One*, 2017, 12(12), e0189689.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189689>
 38. Zhang Q., Gu J., Gong P., Wang X., Tu S., Bi L., Yu Z., Zhang Z., Cui Z., Wei H., Tao S., Zhang X. Reversibly Acetylated Lysine Residues Play Important Roles in the Enzymatic Activity of *Escherichia Coli* N -Hydroxy-arylamine O -Acetyltransferase. *FEBS J*, 2013, 280(9), 1966–1979.
<https://doi.org/10.1111/febs.12216>
 39. Sun L., Yao Z., Guo Z., Zhang L., Wang Y., Mao R., Lin Y., Fu Y., Lin X. Comprehensive Analysis of the Lysine Acetylome in *Aeromonas Hydrophila* Reveals Cross-Talk between Lysine Acetylation and Succinylation in LuxS. *Emerg. Microbes Infect.*, 2019, 8(1), 1229–1239.
<https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1656549>
 40. Bi J., Wang Y., Yu H., Qian X., Wang H., Liu J., Zhang X. Modulation of Central Carbon Metabolism by Acetylation of Isocitrate Lyase in *Mycobacterium Tuberculosis*. *Sci. Rep.*, 2017, 7(1), 44826.
<https://doi.org/10.1038/srep44826>
 41. Sun M., Guo H., Lu G., Gu J., Wang X., Zhang X.E., Deng J. Lysine acetylation regulates the activity of *Escherichia coli* S-adenosylmethionine synthase. *Acta Biochim. Biophys. Sin.*, 2016, 48(8), 723–731.
<https://doi.org/10.1093/abbs/gmw066>
 42. Hallows W.C., Yu W., Smith B.C., Devires M.K., Ellinger J.J., Someya S., Shortreed M.R., Prolla T., Markley J.L., Smith L.M., Zhao S., Guan K.-L., Denu J.M. Sirt3 Promotes the Urea Cycle and Fatty Acid Oxidation during Dietary Restriction. *Mol. Cell.*, 2011, 41(2), 139–149.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.01.002>
 43. Kuhn M.L., Zemaitaitis B., Hu L.I., Sahu A., Sorensen D., Minasov G., Lima B.P., Scholle M., Mrksich M., Anderson W.F., Gibson B.W., Schilling B., Wolfe A.J. Structural, Kinetic and Proteomic Characterization of Acetyl

- Phosphate-Dependent Bacterial Protein Acetylation. *PLoS One*, 2014, 9(4), e94816. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094816>
44. Weinert B.T., Iesmantavicius V., Wagner S.A., Schölz C., Gummesson B., Beli P., Nyström T., Choudhary C. Acetyl-Phosphate Is a Critical Determinant of Lysine Acetylation in *E. Coli*. *Mol. Cell.*, 2013, 51(2), 265–272. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2013.06.003>
 45. Kosono S., Tamura M., Suzuki S., Kawamura Y., Yoshida A., Nishiyama M., Yoshida M. Changes in the Acetylome and Succinylome of *Bacillus Subtilis* in Response to Carbon Source. *PLoS One*, 2015, 10(6), e0131169. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131169>
 46. Post D.M.B., Schilling B., Reinders L.M., D'Souza A.K., Ketterer M.R., Kiel S.J., Chande A.T., Apicella M.A., Gibson B.W. Identification and Characterization of AcK-A-Dependent Protein Acetylation in *Neisseria Gonorrhoeae*. *PLoS One*, 2017, 12(6), e0179621. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179621>
 47. Lammers M. Post-Translational Lysine Ac(et)Ylation in Bacteria: A Biochemical, Structural, and Synthetic Biological Perspective. *Front. Microbiol.*, 2021, 12, 757179. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.757179>
 48. Paik W.K., Pearson D., Lee H.W., Kim S. Nonenzymatic Acetylation of Histones with Acetyl-CoA. *Biochim. Biophys. Acta*, 1970, 213(2), 513–522. [https://doi.org/10.1016/0005-2787\(70\)90058-4](https://doi.org/10.1016/0005-2787(70)90058-4)
 49. Weinert B.T., Iesmantavicius V., Moustafa T., Schölz C., Wagner S.A., Magnes C., Zechner R., Choudhary C. Acetylation Dynamics and Stoichiometry in *Saccharomyces Cerevisiae*. *Mol. Syst. Biol.*, 2015, 11(10), 833. <https://doi.org/10.15252/msb.156513>
 50. Baeza J., Smallegan M.J., Denu J.M. Site-Specific Reactivity of Nonenzymatic Lysine Acetylation. *ACS Chem. Biol.*, 2015, 10(1), 122–128. <https://doi.org/10.1021/cb500848p>
 51. Ramirez M.S., Tolmasky M.E. Aminoglycoside Modifying Enzymes. *Drug Resist. Updat.*, 2010, 13(6), 151–171. <https://doi.org/10.1016/j.drup.2010.08.003>
 52. Christensen D.G., Baumgartner J.T., Xie X., Jew K.M., Basisty N., Schilling B., Kuhn M.L., Wolfe A.J. Mechanisms, Detection, and Relevance of Protein Acetylation in Prokaryotes. *mBio*, 2019, 10(2), e02708-18. <https://doi.org/10.1128/mbio.02708-18>
 53. VanDrisse C.M., Escalante-Semerena J.C. Protein Acetylation in Bacteria. *Annu. Rev. Microbiol.*, 2019, 73(1), 111–132. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-020518-115526>
 54. Hickman A.B., Namboodiri M.A.A., Klein D.C., Dyda F. The Structural Basis of Ordered Substrate Binding by Serotonin N-Acetyltransferase. *Cell*, 1999, 97(3), 361–369. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80745-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80745-X)
 55. Tucker A.C., Escalante-Semerena J.C. Acetoacetyl-CoA Synthetase Activity Is Controlled by a Protein Acetyltransferase with Unique Domain Organization in *Streptomyces Lividans*: Lysine Acetylation Control of AacS in *Streptomyces*. *Mol. Microbiol.*, 2013, 87(1), 152–167. <https://doi.org/10.1111/mmi.12088>
 56. Starai V.J., Escalante-Semerena J.C. Identification of the Protein Acetyltransferase (Pat) Enzyme That Acetylates Acetyl-CoA Synthetase in *Salmonella Enterica*. *J. Mol. Biol.*, 2004, 340(5), 1005–1012. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2004.05.010>
 57. Thao S., Escalante-Semerena J.C. A Positive Selection Approach Identifies Residues Important for Folding of *Salmonella Enterica* Pat, an Nε-Lysine Acetyltransferase That Regulates Central Metabolism Enzymes. *Res. Microbiol.*, 2012, 163(6–7), 427–435. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2012.05.008>
 58. Thao S., Chen C.-S., Zhu H., Escalante-Semerena J.C. Nε-Lysine Acetylation of a Bacterial Transcription Factor Inhibits Its DNA-Binding Activity. *PLoS One*, 2010, 5(12), e15123. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015123>
 59. Alekshun M.N., Levy S.B. Molecular Mechanisms of Antibacterial Multidrug Resistance. *Cell*, 2007, 128(6), 1037–1050. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.03.004>
 60. Almeida Da Silva P.E., Palomino J.C. Molecular Basis and Mechanisms of Drug Resistance in *Mycobacterium Tuberculosis*: Classical and New Drugs. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2011, 66(7), 1417–1430. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr173>
 61. Alonso A., Sanchez P., Martinez J.L. Environmental Selection of Antibiotic Resistance Genes. Minireview. *Environ. Microbiol.*, 2001, 3(1), 1–9. <https://doi.org/10.1046/j.1462-2920.2001.00161.x>
 62. Anderson J.B. Evolution of Antifungal-Drug Resistance: Mechanisms and Pathogen Fitness. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2005, 3(7), 547–556. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1179>
 63. Fang Z., Lai F., Cao K., Zhang Z., Cao L., Liu S., Duan Y., Yin X., Ge R., He Q.-Y., Sun X. Potential Role of Lysine Acetylation in Antibiotic Resistance of *Escherichia coli*. *mSystems*, 2022, 7(6), e00649-22. <https://doi.org/10.1128/msystems.00649-22>
 64. Fu Y., Zhang L., Song H., Liao J., Lin L., Jiang W., Wu X., Wang G. Acetylome and Succinylome Profiling of *Edwardsiella Tarda* Reveals Key Roles of Both Lysine Acetylations in Bacterial Antibiotic Resistance. *Antibiotics*, 2022, 11(7), 841. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11070841>
 65. Vetting M.W., Magnet S., Nieves E., Roderick S.L., Blanchard J.S. A Bacterial Acetyltransferase Capable of Regioselective N-Acetylation of Antibiotics and Histones. *Chem. Biol.*, 2004, 11(4), 565–573. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2004.03.017>
 66. Li L., Wang W., Zhang R., Xu J., Wang R., Wang L., Zhao X., Li J. First Acetyl-Proteome Profiling of *Salmonella Typhimurium* Revealed Involvement of Lysine Acetylation in Drug Resistance. *Vet. Microbiol.*, 2018, 226, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2018.09.024>
 67. Gorshkova N.V., Lobanova J.S., Tokmakova I.L., Smirnov S.V., Akhverdyan V.Z., Krylov A.A., Mashko S.V. Mu-Driven Transposition of Recombinant Mini-Mu Unit DNA in the *Corynebacterium Glutamicum* Chromosome. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2018, 102(6), 2867–2884. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-8767-1>
 68. Katashkina J.I., Skorokhodova A.Yu., Zimenkov D.V., Gulevich A.Yu., Minaeva N.I., Doroshenko V.G., Biryukova I.V., Mashko S.V. Tuning the Expression Level of a Gene Located on a Bacterial Chromosome. *Mol. Biol.*, 2005, 39(5), 719–726. <https://doi.org/10.1007/s11008-005-0087-8>

Acetylation of Proteins in Bacteria as a Method of Regulation Cell Metabolism**N. S. Plekhanova^{a, #}, I. B. Altman^b, V. A. Livshits^c, M. S. Yurkova^a, and A. N. Fedorov^a**^a*Fundamentals of Biotechnology Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119071 Russia*^b*MIREA, Russian Technological University, Moscow, 119454 Russia*^c*Kurchatov Complex of NBICS – Nature-like Technologies, Moscow, 123182 Russia*[#]*e-mail: plekhanovans@mail.ru*

Abstract—The acetylation of lysine residues in proteins is a pivotal process in numerous biological phenomena. This modification is ubiquitous across all organisms, and it is only with the advent of advanced technologies that the intricate interplay between protein acetylation and cellular metabolism in bacteria has been elucidated. This article provides a comprehensive overview of the most recent findings in the realm of protein acetylation. Collectively, these findings underscore a burgeoning interest in this area and advancements in understanding the role of protein acetylation in bacteria as a principal post-translational modification. This underscores its significance in gene regulation, cell signaling, metabolism, and adaptive processes.

Keywords: acetylation, posttranslational modifications