

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ, БИОИНФОРМАТИКА/ MATHEMATICAL BIOLOGY, BIOINFORMATICS

DOI: <https://doi.org/10.18454/jbg.2023.22.2>

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ DUF1471-СОДЕРЖАЩИХ БЕЛКОВ *SERRATIA MARCESCENS* SM6

Научная статья

Елистратова А.А.^{1,*}, Богомольная Л.М.²

¹ ORCID : 0000-0002-3930-4947;

² ORCID : 0000-0001-7041-1815;

¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Российская Федерация

² Университет Маршалла, Хантингтон, Соединенные Штаты Америки

* Корреспондирующий автор (anaelis[at]yandex.ru)

Аннотация

Бактерии используют разнообразные механизмы для адаптации к неблагоприятным условиям окружающей среды. Одним из таких малоизученных механизмов является секреция внеклеточных метаболитов, пептидов и белков. Белки, содержащие домен DUF1471, часто синтезируются в условиях стресса, но об их роли в физиологии бактерий известно очень мало. Большинство исследований, посвящённых белкам с DUF1471 доменом проводились на *Salmonella Typhimurium* и *Escherichia coli*. У *Serratia marcescens* такие белки практически не изучались. В этой работе мы провели биоинформационный анализ белков, содержащих DUF1471 домен, сравнив их с аналогичными белками у трех близкородственных видов из порядка *Enterobacterales*: *Salmonella Typhimurium*, *Escherichia coli* и *Yersinia pestis*. Проведенный анализ позволил дать белкам *S. marcescens* названия и предположить их роль в физиологии бактерии, тем самым расширив наши знания о белках, содержащих DUF1471 домен и дополнительных методах борьбы с патогенными микроорганизмами.

Ключевые слова: *Serratia marcescens*, стресс, DUF1471 домен.

A COMPARATIVE ANALYSIS OF DUF1471-CONTAINING *SERRATIA MARCESCENS* SM6 PROTEINS

Research article

Elistratova A.A.^{1,*}, Bogomolnaya L.M.²

¹ ORCID : 0000-0002-3930-4947;

² ORCID : 0000-0001-7041-1815;

¹ Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation

² Marshall University, Huntington, USA

* Corresponding author (anaelis[at]yandex.ru)

Abstract

Bacteria use a variety of mechanisms to adapt to unfavourable environmental conditions. One such understudied mechanism is the secretion of extracellular metabolites, peptides and proteins. Proteins containing the DUF1471 domain are often synthesized under stress conditions, but little is known about their role in bacterial physiology. Most studies on DUF1471 domain proteins have been conducted on *Salmonella Typhimurium* and *Escherichia coli*. Such proteins have hardly been studied in *Serratia marcescens*. In this work, we performed a bioinformatic analysis of proteins containing DUF1471 domain, comparing them with similar proteins in three closely related species from the order *Enterobacterales*: *Salmonella Typhimurium*, *Escherichia coli* and *Yersinia pestis*. This analysis allowed to name the *S. marcescens* proteins and suggest their role in the physiology of the bacterium, thereby expanding our knowledge of DUF1471 domain-containing proteins and additional methods of pathogen control.

Keywords: *Serratia marcescens*, stress, DUF1471 domain.

Введение

Одним из бактериальных клеточных компонентов, перспективных для изучения в связи с их консервативным статусом, широким распространением среди бактерий, а также до конца не изученной функцией, представляются белки, содержащие DUF-домены (*Domains of unknown function*). Установление функций белков с неизвестными доменами крайне важно для того, чтобы охарактеризовать все компоненты живых систем. Семейство низкомолекулярных секретируемых белков с консервативным доменом неизвестной функции DUF1471 было обнаружено более двадцати лет назад [27]. Однако небольшое количество аминокислот в их составе затрудняет их обнаружение и последующий анализ по сравнению с более крупными белками. В настоящее время семейство DUF1471 включает несколько сотен белков, все из которых обнаружены у бактерий порядка *Enterobacterales*. Многие из этих видов бактерий содержат в своем геноме несколько генов, кодирующих паралоги белков с доменом DUF1471 [5]. Белки с доменом DUF1471 часто активируются в ответ на неблагоприятные условия среды. Кроме того, отдельные исследования позволили установить роль этих белков в колонизации биотических и абиотических поверхностей [7], [9], [14], [35]. Однако на текущий момент понимание функций, выполняемых белками с DUF1471 доменом, весьма ограничено. *Serratia marcescens* – оппортунистический патоген из порядка *Enterobacterales*, который вызывает заболевания центральной нервной системы, инфекции мочевыводящих путей, пневмонию и другие респираторные заболевания, инфекции кровотока, и многие другие типы раневых инфекций [21]. *S. marcescens* обладает природной устойчивостью к ряду антибиотиков, включая полимиксины, в связи с чем необходимо найти альтернативные способы

борьбы с этой бактерией, не зависящие от применения антибиотиков [30]. Одним из таких способов может быть воздействие на дополнительные мишени для ингибирования роста бактерии, а белки, содержащие домен DUF1471, могут быть одной из таких мишеней.

Методы и принципы исследования

Для анализа репертуара белков с DUF1471 доменом использовали геномные последовательности *S. Typhimurium* LT2 [23], *Y. pestis* KIM [3], *E. coli* K-12 [1], [10] *S. marcescens* SM6 [16], доступные в базе данных GenBank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>) под номерами AE006468.2, AE009952.1, NC_000913.3 и NZ_SDW00000000.1, соответственно. Поиск функций, связанных с каждым из идентифицированных белков, проводили по названию локусов в базе данных PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Для определения предположительной функции белков с DUF1471 доменом у *S. marcescens* провели анализ гомологии DUF1471-содержащих белков *S. marcescens* с использованием программного обеспечения BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).

Основные результаты

Анализ геномных последовательностей показал, что несмотря на то, что белки с DUF1471 доменов присутствуют в каждом виде бактерий, их количество сильно варьирует. Так, геном *S. marcescens* SM6 содержит 14 генов, кодирующих белки, содержащие домен DUF1471. У *Salmonella* *Typhimurium* LT2 таких белков 11, у *Yersinia pestis* KIM – пять, а у *Escherichia Coli* K-12 – десять (Таблица 1).

Таблица 1 - Белки с доменом DUF1471 грамотрицательных бактерий порядка *Enterobacteriales*DOI: <https://doi.org/10.18454/jbg.2023.22.2.1>

Организм	Локус	Белок	Размер, а.о.	Известная функция	Ссылки на работы
<i>Salmonella Typhimurium</i> LT2	STM0082	SrfN	96	Необходим для вирулентности	[4], [25], [35]
	STM0366	YahO	91	Необходим для вирулентности. Экспрессия повышается в средах с низким pH	[11], [23]
	STM0565	STM0565	78	Экспрессия понижается в средах с добавлением перекиси водорода	[31]
	STM0823	YbiJ	86	Активируется в присутствии DHMA (3,4-дигидроксиминдальной кислоты). Может участвовать в приобретении железа	[12]
	STM1214	YcfR	85	Известен как белок множественной устойчивости к стрессу. Делеция <i>ycfR</i> вызывает структурные изменения	[37], [28], [14], [15], [7]

Организм	Локус	Белок	Размер, а.о.	Известная функция	Ссылки на работы
				липополисахаридов и дестабилизирует целостность оболочки. Мутант, лишенный гена <i>ycfR</i> также имеет сниженную подвижность и его вирулентность снижается. Необходим для образования биопленок	
	STM1478	SssB/YdgH	314	Участвует в патогенезе. У мутанта с делецией гена <i>ydgH/ssb</i> значительно ослабляется вирулентность у мышей	[25]
	STM3361	YhcN	87	Активируется при стрессе, индуцированным хлором	[34]
	STM3362	STM3362	88	Функция неизвестна	

Организм	Локус	Белок	Размер, а.о.	Известная функция	Ссылки на работы
	STM4378	YjfN	106	Функция неизвестна	
	STM4379	BsmA	109	Функция неизвестна	
	STM4389	YjfY	91	Функция неизвестна	
<i>Yersinia pestis</i> KIM	y3909	AAM87453.1	92	Транскрипция гена y3909 значительно увеличивается при кислом pH 4,5, но делеция y3909 не снижает толерантность к кислоте	[31]
	y1667	AAM85236.1	86	Экспрессия y1667 увеличивается при заражении блох. Делеция гена снижает способность формировать биопленки при пониженных значениях pH среды	[31]

Организм	Локус	Белок	Размер, а.о.	Известная функция	Ссылки на работы
<i>Escherichia coli</i> K-12	y0640	AAM84228.1	53	Функция неизвестна	
	y2136	AAM85698.1	317	Функция неизвестна	
	y0666	AAM84254.1	87	Необходим для адаптации к стрессу, вызванному низким pH среды. Транскрипция y0666 значительно увеличивается с повышением кислотности среды	[31]
<i>Escherichia coli</i> K-12	b4199	YjfY	91	Повыщенно экспрессируется при формировании биопленок в моче человека	[9]
	b0329	YahO	91	Делеция гена <i>yahO</i> увеличивает чувствительность к рентгеновскому и ультрафиолетовому излучению. Может быть вовлечен в устойчивость к высоким значениям pH	[8], [29]

Организм	Локус	Белок	Размер, а.о.	Известная функция	Ссылки на работы
				среды	
	b0806	McbA (YbiM)	86	Экспрессия McbA репрессируется McbR. Удаление McbR делает возможной экспрессию, что приводит к перепроизводству колановой кислоты, вызывая мукOIDию, что предотвращает образование биопленок	[37]
	b4189	BsmA (YjfO)	109	Влияет на образование биопленок в ответ на стресс	[35]
	b0802	YbiJ	86	У мутантов с удаленным геном YbiJ существенно снижается способность формировать биопленки в человеческой моче. Снижается подвижность на чашках с агаром, содержащим мочу	[9]
	b0303	RclB	78	Необходим для выживания в условиях стресса, вызванного хлором в среде	[26]

Организм	Локус	Белок	Размер, а.о.	Известная функция	Ссылки на работы
	b3238	YhcN	87	Связан с реакцией на окислительный и кислотный стресс и с образованием биопленок	[19]
	b1112	BhsA (YcfR)	85	Необходим для колонизации поверхности листьев салата и формирования биопленок. Индуцируется воздействием перекиси водорода и во время роста биопленок и при воздействии различных факторов стресса, включая кадмий, медь и тепловой шок	[6], [19], [37]
	b4188	YjfN	91	Положительно регулируется в ответ на стресс и является активатором DegP, консервативной протеазы, служащей для удаления неправильно уложенных белков в периплазме. Суперэкспрессия YjfN повышает жизнеспособность клеток при стрессе, вызванном неправильно уложенными белками	[13]

Организм	Локус	Белок	Размер, а.о.	Известная функция	Ссылки на работы
<i>Serratia marcescens</i> SM6	b1604	YdgH	314	Функция неизвестна	
	EG355_00520	TBU70968	87	Функция неизвестна	
	EG355_00525	TBU70861	87	Функция неизвестна	
	EG355_00635	TBU70881	88	Функция неизвестна	
	EG355_00650	TBU70884	102	Функция неизвестна	

Организм	Локус	Белок	Размер, а.о.	Известная функция	Ссылки на работы
	EG355_00655	TBU70885	91	Функция неизвестна	
	EG355_05865	TBU70217	86	Функция неизвестна	
	EG355_06280	TBU70295	85	Функция неизвестна	
	EG355_06285	TBU70296	85	Функция неизвестна	
	EG355_06285	TBU68018	316	Функция неизвестна	

Организм	Локус	Белок	Размер, а.о.	Известная функция	Ссылки на работы
	EG355_08300	TBU70671	94	Функция неизвестна	
	EG355_09650	SrfN (TBU68088)	86	Необходим для выживания бактерии в условиях кислотного и оксидативного стрессов	[5]
	EG355_19345	TBU67220	94	Функция неизвестна	
	EG355_21810	TBU66869	86	Функция неизвестна	

Проведенный анализ показал, что 13 из 14 белков *S. marcescens* имеют гомологов у *S. Typhimutium* LT2, все 14 – у *E. coli* K-12, а 6 – у *Y. pestis* KIM (Таблица 2).

Таблица 2 - Сравнение белков *S. marcescens*, содержащих DUF1471 домен с белками *Salmonella Typhimutium* LT2, *Escherichia coli* K-12 MG1655 и *Yersinia pestis* KIM10+
 DOI: <https://doi.org/10.18454/jbg.2023.22.2.2>

Локус	Белок	Размер, а.о.	Степень гомологии известными DUF1471-содержащими белками			Предлагаемое название
			<i>Salmonella Typhimutium</i> LT2	<i>Escherichia coli</i> K-12 MG1655	<i>Yersinia pestis</i> KIM10+	
EG355_00520	TBU70968	87	56% идентичности, 74% сходства к белку YhcN (STM3361); 49% идентичности, 68% сходства к белку STM3362; 45% идентичности, 57% сходства к белку SrfN (STM0082); 30% идентичности, 48% сходства к белку YahO (STM0366)	61% идентичности, 79% сходства к белку YhcN (b3238); 41% идентичности, 63% сходства к белку YjfY (b4199); 36% идентичности, 56% сходства к белку McbA (b0806)	38% идентичности, 56% сходства к белку AAM87453.1 (y3909)	YhcN
EG355_00525	TBU70861	87	53% идентичности, 75% сходства к белку YhcN (STM3361); 49% идентичности, 68% сходства к белку STM3362; 42% идентичности, 59% сходства к белку SrfN (STM0082); 35% идентичности,	54% идентичности, 77% сходства к белку YhcN (b3238); 42% идентичности, 61% сходства к белку YjfY (b4199)	36% идентичности, 59% сходства к белку AAM87453.1 (y3909)	YhcN_2

Локус	Белок	Размер, а.о.	Степень гомологии известными DUF1471-содержащими белками			Предлагаемое название
			<i>Salmonella</i> Typhimutium LT2	<i>Escherichia coli</i> K-12 MG1655	<i>Yersinia pestis</i> KIM10+	
			54% сходства к белку YahO (STM0366); 36% идентичности, 54% сходства к белку YdgH (STM1478)			
EG355_00635	TBU70881	88	32% идентичности, 57% сходства к белку YhcN (STM3361)	31% идентичности, 56% сходства к белку YhcN (b3238); 34% идентичности, 52% сходства к белку YjfN (b4188)	Значительной гомологии не обнаружено	YhcN_3
EG355_00650	TBU70884	102	57% идентичности, 67% сходства к белку BsmA (STM4379); 39% идентичности, 44% сходства к белку YjfN (STM4378)	57% идентичности, 69% сходства к белку BsmA (b4189); 37% идентичности, 48% сходства к белку YjfN (b4188)	62% идентичности, 81% сходства к белку AAM84228.1 (y0640); 36% идентичности, 54% сходства к белку AAM87453.1 (y3909)	BsmA
EG355_00655	TBU70885	91	54% идентичности, 70% сходства к белку YjfN (STM4378)	48% идентичности, 60% сходства к белку YjfN (b4188)	Значительной гомологии не обнаружено	YjfN
EG355_05865	TBU70217	86	52% идентичности, 65% сходства к	51% идентичности, 65% сходства к	Значительной гомологии не	BhsA_2

Локус	Белок	Размер, а.о.	Степень гомологии известными DUF1471-содержащими белками			Предлагаемое название
			<i>Salmonella</i> Typhimutium LT2	<i>Escherichia coli</i> K-12 MG1655	<i>Yersinia pestis</i> KIM10+	
			белку BhsA (STM1214); 58% идентичности, 66% сходства к белку YbiJ (STM0823)	белку BhsA (b1112)	обнаружено	
EG355_06280	TBU70295	85	54% идентичности, 65% сходства к белку BhsA (STM1214); 36% идентичности, 64% сходства к белку YhcN (STM3361); 28% идентичности, 48% сходства к белку YahO (STM0366)	55% идентичности, 68% сходства к белку BhsA (b1112); 29% идентичности, 50% сходства к белку YahO (b0329)	29% идентичности, 52% сходства к белку AAM87453.1 (y3909)	BhsA_3
EG355_06285	TBU70296	85	55% идентичности, 70% сходства к белку BhsA (STM1214); 53% идентичности, 72% сходства к белку YbiJ (STM0823)	54% идентичности, 69% сходства к белку BhsA (b1112)	Значительной гомологии не обнаружено	BhsA
EG355_06285	TBU68018	316	70% идентичности, 83% сходства к белку YdgH (STM1478); 28% идентичности, 59% сходства к белку	70% идентичности, 83% сходства к белку YdgH (b1604)	Значительной гомологии не обнаружено	YdgH

Локус	Белок	Размер, а.о.	Степень гомологии известными DUF1471-содержащими белками			Предлагаемое название
			<i>Salmonella</i> Typhimutium LT2	<i>Escherichia coli</i> K-12 MG1655	<i>Yersinia pestis</i> KIM10+	
			YhcN (STM3361); 29% идентичности, 52% сходства к белку STM3362			
EG355_08300	TBU70671	94	43% идентичности, 57% сходства к белку YjfN (STM4378); 29% идентичности, 59% сходства к белку YdgH (STM1478)	36% идентичности, 47% сходства к белку YjfN (b4188); 35% идентичности, 60% сходства к белку YjfY (b4199)	35% идентичности, 51% сходства к белку AAM84228.1 (y0640)	YjfN_2
EG355_09650	TBU68088	86	60% идентичности, 70% сходства к белку YbiJ (STM0823); 38% идентичности, 54% сходства к белку YhcN (STM3361)	57% идентичности, 68% сходства к белку YbiJ (b0802)	Значительной гомологии не обнаружено	YbiJ
EG355_19345	TBU67220	94	47% идентичности, 68% сходства к белку SrfN (STM0082); 42% идентичности, 62% сходства к белку YahO (STM0366); 38% идентичности, 54% сходства к белку YhcN (STM3361); 31%	39% идентичности, 61% сходства к белку YahO (b0329); 38% идентичности, 54% сходства к белку YhcN (b3238)	60% идентичности, 74% сходства к белку AAM87453.1 (y3909)	SrfN

Локус	Белок	Размер, а.о.	Степень гомологии известными DUF1471-содержащими белками			Предлагаемое название
			<i>Salmonella</i> Typhimutium LT2	<i>Escherichia coli</i> K-12 MG1655	<i>Yersinia pestis</i> KIM10+	
			идентичности, 55% сходства к белку STM3362			
EG355_21810	TBU66869	86	45% идентичности, 62% сходства к белку BhsA (STM1214); 48% идентичности, 63% сходства к белку YbiJ (STM0823)	45% идентичности, 62% сходства к белку BhsA (b1112); 38% идентичности, 56% сходства к белку McbA (b0806); 48% идентичности, 63% сходства к белку YbiJ (b0802); 34% идентичности, 51% сходства к белку YhcN (b3238)	Значительной гомологии не обнаружено	YbiJ_2
EG355_21825	TBU66872	70	Значительной гомологии не обнаружено	36% идентичности, 52% сходства к белку YhcN (b3238)	Значительной гомологии не обнаружено	

В каждом виде бактерий есть белок гораздо большего размера, чем все остальные (STM1478 (SssB/YdgH) у *S. Typhimurium*, y2136 у *Y. pestis*, b1604 (YdgH) у *E. coli* и TBU68018 у *S. marcescens*. В нем содержатся целых три DUF1471 домена. У *S. marcescens* TBU68018 имеет размер 316 а.о., а домены располагаются от 34 до 89 а.о.; от 119 до 174 а.о.; от 260 до 315 а.о. Он имеет высокую и одинаковую степень гомологичности белкам STM1478 и b1604 у *S. Typhimurium* и *E. coli*, соответственно. Эти белки имеют общее название YdgH. YdgH у *S. Typhimurium* участвует в патогенезе. Мутант, в котором ген *ydgH*/sssB инактивирован, значительно ослаблен в отношении вирулентности у мышей через один день после заражения [25]. Кроме того, удаление гена *ydgH* в *Serratia marcescens* повышает восприимчивость бактерии к антибиотику цефокситину, а мутанты, лишенные гена *ydgH*, обладают уменьшенной восприимчивостью к некоторым цефалоспоринам третьего поколения, и, напротив, повышенной восприимчивостью к катионным и анионным дегергентам [18].

Белок TBU70968 наиболее приближен к белкам YhcN у *E. coli* (b3238) и *S. Typhimurium* (STM3361). У всех трех белков DUF1471 домен смещен от N-конца приблизительно на 30 аминокислотных остатков и занимает около 50 а.о. Белок YhcN активируется у *S. Typhimurium* при стрессе, индуцированным хлором, а у *E. coli* YhcN связан с реакцией на окислительный и кислотный стресс и с образованием биопленок [19], [34]. Кроме того, белки TBU70861, TBU70881 также наибольший процент гомологии имеют к белкам YhcN, но при этом меньший, чем у TBU70968, в связи с чем мы дали им названия YhcN_2 и YhcN_3. Предположительно, они являются паралогами YhcN в геноме *S. marcescens*. Примечательно, что, хотя *S. marcescens* относится к семейству *Yersiniaceae*, белки с доменом DUF1471 *S. marcescens* и *Y. pestis* имеют наименьший процент идентичности, за исключением двух, а именно: TBU70884 (*S. marcescens*) и AAM84228.1 (y0640); TBU67220 (*S. marcescens*) и AAM87453.1 (y3909). Вероятно, это связано с распространением белков с DUF1471 доменом у *Y. pestis*, где их значительно меньше, а также с образом жизни *S. marcescens*, *Salmonella* и *E. coli*, которые, в отличие от *Y. pestis* могут колонизировать разнообразные поверхности.

TBU70884 имеет наибольший процент идентичности с белком *Y. pestis* y0640, хотя размер белков отличается на 49 аминокислотных остатков: 102 а.о. и 53 а.о., соответственно. Гомология в данном случае основывается исключительно на DUF1471 домене, который составляет практически весь размер белка y0640 у *Y. pestis* (52 а.о.) и 54 а.о. из 102 а.о. у *S. marcescens*. О роли белка y0640 в физиологии *Y. pestis* ничего неизвестно кроме того, что он относится к семейству белков YhcN [31]. Кроме того, TBU70884 на 57% идентичен белку *E. coli* BsmA. У *E. coli* этот белок влияет на образование биопленок в ответ на стресс [35].

Два белка у *S. marcescens* (TBU70885 и TBU70671) оказались наиболее гомологичны белку *S. Typhimurium* YjfN (STM4378) и получили названия YjfN и YjfN_2, соответственно, на основании степени идентичности. Все три белка имеют DUF1471 домен размером в 55 а.о., примыкающий к С-концу. У *E. coli* YjfN положительно регулируется в ответ на стресс и является активатором DegP, консервативной протеазы, служащей для удаления неправильно уложенных белков в периплазме. Суперэкспрессия YjfN повышает жизнеспособность клеток при стрессе, вызванном неправильно уложенными белками [13].

Три белка *S. marcescens* имеют наибольший процент идентичности с белком BhsA (TBU70296, TBU70217 и TBU70295), причем как к этому белку у *Salmonella*, так и у *E. coli*. TBU70295, TBU70296, STM1214 (BhsA) и b1112 (BhsA) имеют одинаковый размер в 85 а.о. и одинаковое расположение домена (с 33 по 84 а.о.). TBU70217 отличается от них по размеру, и по расположению (сдвиг к С-концу) на 1 а.о. Они получили названия BhsA, BhsA_2 и BhsA_3, соответственно. У *E. coli* было показано, что ген *bhsA*, вместе с еще одним геном - *ybiM* (*mcbA*), необходимы для колонизации поверхности листьев салата и формирования биопленок [6]. Как *bhsA*, так и *yhcN* индуцируются воздействием перекиси водорода на *E. coli* K-12 [19]. Кроме того, экспрессия *bhsA* индуцируется во время роста биопленок и при воздействии различных факторов стресса, включая кадмий, медь и тепловой шок [24], [39]. Кроме того, у мутантов *E. coli* K-12, лишенных *bhsA* или *yhcN*, изменяется процесс формирования биопленок, и они более чувствительны к перекиси водорода и кадмию [19], [37], что позволяет предположить, что эти белки могут играть роль в общей реакции на стресс. У энтерогеморрагического штамма *E. coli* ген *bhsA*, вместе с *yhcN* повышенно регулировались при выращивании штамма в среде, содержащей метаболиты микробиоты кишечника человека, таким образом отвечая на оксидативный стресс [39].

Белки TBU68088 и TBU66869 получили названия YbiJ и YbiJ_2, соответственно. Все они, кроме TBU66869, одного размера и с одинаковым расположением домена. Домен TBU66869 занимает на 7 а.о. больше. У *E. coli* YbiJ, вместе с белками YhaK и YhcN, играет роль в образовании биопленок и подвижности бактерии. У мутантов с удаленным геном *ybiJ* существенно снижается способность формировать биопленки в человеческой моче и подвижность на чашках с агаром, содержащим мочу [9].

Гомолог белка TBU67220 (SrfN) у *S. Typhimurium* принимает участие в патогенезе, а его делеция ослабляет способность бактерии заражать мышей [25], [36]. SrfN *Serratia marcescens* SM6 необходим для выживания бактерии в условиях кислотного и оксидативного стрессов [5].

Особый интерес представляет белок TBU66872. В нем содержится 2 домена: от 1 до 28 а.о. и от 46 до 70 а.о., и аналогов ему, кроме YhcN (b3238) у *E. coli*, у близкородственных организмов не нашлось. Степень же идентичности b3238 недостаточно высока, чтобы однозначно дать этому белку наименование.

Заключение

Таким образом, проведенный нами анализ позволил соотнести белки с DUF1471 доменом *S. marcescens* SM6 с наиболее изученными аналогичными белками у трех близкородственных видов *Salmonella* *Typhimutium* LT2, *Escherichia coli* K-12 MG1655 и *Yersinia pestis* KIM10+ и дал возможность предположить их возможную функцию.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российской Фонда Фундаментальных Исследований, номер гранта 20-34-90049.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Funding

The research was carried out with financial support from the Russian Foundation for Basic Research, grant number 20-34-90049.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Blattner F.R. The Complete Genome Sequence of *Escherichia coli* K-12 / F.R. Blattner, G. Plunkett, C.A. Bloch [et al.] // *Science*. — 1997. — Vol. 277. — P. 1453-1462.
2. Deng K. Functional Analysis of *ycfR* and *ycfQ* in *Escherichia coli* O157:H7 Linked to Outbreaks of Illness Associated with Fresh Produce / K. Deng, S. Wang, X. Rui [et al.] // *Appl Environ Microbiol*. — 2011. — Vol. 77(12). — P. 3952-3959.
3. Deng W. Genome Sequence of *Yersinia pestis* KIM / W. Deng, V. Burland, G. Plunkett [et al.] // *J Bacteriol*. — 2002. — Vol. 184. — P. 4601-4611.
4. Eletsky A. Structural and Functional Characterization of DUF1471 Domains of *Salmonella* Proteins SrfN, YdgH/SssB, and YahO / A. Eletsky, K. Michalska, S. Houlston [et al.] // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 9(7). — DOI: 10.1371/journal.pone.0101787.
5. Elistratova A.A. *Serratia marcescens* DUF1471-Containing Protein SrfN Is Needed for Adaptation to Acid and Oxidative Stresses / A.A. Elistratova, L.E. Matrosova, I.V. Khilyas [et al.] // *mSphere*. — 2022. — Vol. 7(6). — DOI: 10.1128/mSphere.00212-22.
6. Fink R.C. Transcriptional Responses of *Escherichia coli* K-12 and O157:H7 Associated with Lettuce Leaves / R.C. Fink, E.P. Black, Z. Hou [et al.] // *Appl Environ Microbiol*. — 2012. — Vol. 78(6). — P. 1752-1764.
7. Gonzalez-Escobedo G. Identification of *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium Genes Regulated during Biofilm Formation on Cholesterol Gallstone Surfaces / G. Gonzalez-Escobedo, J.S. Gunn // *Infect Immun*. — 2013. — Vol. 81(10). — P. 3770-3780.
8. Hamdallah I. Experimental Evolution of *Escherichia coli* K-12 at High pH and with *RpoS* Induction / I. Hamdallah, N. Torok, K.M. Bischof [et al.] // *Appl Environ Microbiol*. — 2018. — Vol. 84(15). — DOI: 10.1128/AEM.00520-18.
9. Hancock V. Functional Genomics of Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 and 83972, and UPEC Strain CFT073: Comparison of Transcriptomes, Growth and Biofilm Formation / V. Hancock, R.M. Vejborg, P. Klemm // *Mol Genet Genomics*. — 2010. — Vol. 284. — P. 437-454.
10. Hayashi K. Highly Accurate Genome Sequences of *Escherichia coli* K-12 Strains MG1655 and W3110 / K. Hayashi, N. Morooka, Y. Yamamoto [et al.] // *Mol Syst Biol*. — 2006. — Vol. 2. — DOI: 10.1038/msb4100049.
11. Ibanez-Ruiz M. Identification of *RpoS* (σ S)-Regulated Genes in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium / M. Ibanez-Ruiz, V. Robbe-Saule, D. Hermant [et al.] // *J Bacteriol*. — 2000. — Vol. 182. — P. 5749-5756.
12. Lopes J.G. Chemotaxis of *Escherichia Coli* to Major Hormones and Polyamines Present in Human Gut / J.G. Lopes, V. Sourjik // *The ISME Journal*. — 2018. — Vol. 12. — P. 2736-2747.
13. Kim S. A Small Periplasmic Protein with a Hydrophobic C-Terminal Residue Enhances DegP Proteolysis as a Suicide Activator / S. Kim, I. Song, G. Eom [et al.] // *J Bacteriol*. — 2018. — Vol. 200(3). — DOI: 10.1128/JB.00519-17.
14. Kim S. Roles of *YcfR* in Biofilm Formation in *Salmonella* Typhimurium ATCC 14028 / S.I. Kim, H. Yoon // *Mol Plant Microbe Interact*. — 2019. — Vol. 32(6). — P. 708-716.
15. Kim S.I. σ -S-Mediated Stress Response Induced by Outer Membrane Perturbation Dampens Virulence in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium / S.I. Kim, E. Kim, H. Yoon // *Front Microbiol*. — 2021. — Vol. 12. — DOI: 10.3389/fmicb.2021.750940.
16. Khilyas I.V. Genome Sequence of Pigmented Siderophore-Producing Strain *Serratia marcescens* SM6 / I.V. Khilyas, K.A. Tursunov, T.V. Shirshikova [et al.] // *Microbiol Resour Announc*. — 2019. — Vol. 8(18). — DOI: 10.1128/MRA.00247-19.
17. Kyle J.L. Transcriptome Analysis of *Escherichia coli* 0157:H7 Exposed to Lysates of Lettuce Leaves / J.L. Kyle, C.T. Parker, D. Goudeau [et al.] // *Appl Environ Microbiol*. — 2010. — Vol. 76. — P. 1375-1387.
18. Lazarus E.J. A Genome-Scale Antibiotic Screen in *Serratia marcescens* Identifies YdgH as a Conserved Modifier of Cephalosporin and Detergent Susceptibility / E.J. Lazarus, A.R. Warr, K.A. Westervelt [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother*. — 2021. — Vol. 65(12). — DOI: 10.1128/AAC.00786-21.
19. Lee J. Identification of Stress-Related Proteins in *Escherichia coli* Using the Pollutant *cis*-dichloroethylene / J. Lee, S.R. Hiibel, K.F. Reardon [et al.] // *J Appl Microbiol*. — 2010. — Vol. 108(6). — P. 2088-2102.
20. Lin Q.Y. *Serratia marcescens* arn, a *PhoP*-regulated Locus Necessary for Polymyxin B Resistance / Q.Y. Lin, Y.L. Tsai, M.C. Liu [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother*. — 2014. — Vol. 58(9). — P. 5181-5190.
21. Mahlen S.D. *Serratia* Infections: from Military Experiments to Current Practice / S.D. Mahlen // *Clin. Microbiol Rev*. — 2011. — Vol. 24(4). — P. 755-783.
22. McClelland M. Complete Genome Sequence of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium LT2 / M. McClelland, K.E. Sanderson, J. Spieth [et al.] // *Nature*. — 2001. — Vol. 413. — P. 852-856.

23. Manes N.P. Targeted Protein Degradation by *Salmonella* under Phagosome-Mimicking Culture Conditions Investigated Using Comparative Peptidomics / N.P. Manes, J.K. Gustin, J. Rue [et al.] // Mol Cell Proteomics. — 2007. — Vol. 6. — P. 717-727.
24. Mermod M. The Copper-Inducible ComR (YcfQ) Repressor Regulates Expression of ComC (YcfR), which Affects Copper permeability of the Outer Membrane of *Escherichia coli* / M. Mermod, D. Magnani, M. Solioz [et al.] // Biometals. — 2012. — Vol. 25. — P. 33-43.
25. Niemann G.S. Discovery of Novel Secreted Virulence Factors from *Salmonella enterica* serovar Typhimurium by Proteomic Analysis of Culture Supernatants / G.S. Niemann, R.N. Brown, J.K. Gustin [et al.] // Infect Immun. — 2011. — Vol. 79. — P. 33-43.
26. Parker B.W. The RclR Protein Is a Reactive Chlorine-Specific Transcription Factor in *Escherichia coli* / B.W. Parker, E.A. Schwessinger, U. Jakob [et al.] // J Biol Chem. — 2013. — Vol. 288(45). — DOI: 10.1074/jbc.M113.503516.
27. Rudd K.E. Low Molecular Weight Proteins: A Challenge for Post-Genomic Research / K.E. Rudd, I. Humphrey-Smith, V.C. Wasinger [et al.] // Electrophoresis. — 1998. — Vol. 19. — P. 536-544.
28. Salazar J.K. Genes *ycfR*, *sirA* and *yigG* Contribute to the Surface Attachment of *Salmonella enterica* Typhimurium and Saintpaul to Fresh Produce / J.K. Salazar, K. Deng, M.L. Tortorello [et al.] // PLoS One. — 2013. — Vol. 8(2). — DOI: 10.1371/journal.pone.0057272.
29. Sargentini N.J. Screen for Genes Involved in Radiation Survival of *Escherichia coli* and Construction of a Reference Database / N.J. Sargentini, N.P. Gularte, D.A. Hudman // Mutat Res. — 2016. — Vol. 793. — DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2016.10.001.
30. Tavares-Carreon F. *Serratia marcescens* Antibiotic Resistance Mechanisms of an Opportunistic Pathogen: a literature review / F. Tavares-Carreon, K. De Anda-Mora, I.C. Rojas-Barrera [et al.] // PeerJ. — 2023. — Vol. 11. — DOI: 10.7717/peerj.14399.
31. Vadyvaloo V. Role of the PhoP-PhoQ Gene Regulatory System in Adaptation of *Yersinia pestis* to Environmental Stress in the Flea Digestive Tract / V. Vadyvaloo, A.K. Viall, C.O. Jarrett [et al.] // Microbiology. — 2015. — Vol. 161(6). — P. 1198-1210.
32. Vidovic S. Molecular and Physiological Characterization of Fluoroquinolone-Highly Resistant *Salmonella Enteritidis* Strains / S. Vidovic, R. An, A. Rendahl // Front Microbiol. — 2019. — Vol. 10. — DOI: 10.3389/fmicb.2019.00729.
33. Wang S. Transcriptomic Response of *Escherichia coli* O157:H7 to Oxidative Stress / S. Wang, K. Deng, S. Zaremba [et al.] // Appl Environ Microbiol. — 2009. — Vol. 75. — P. 6110-6123.
34. Wang S. Transcriptomic Responses of *Salmonella enterica* serovars Enteritidis and Typhimurium to Chlorine-Based Oxidative Stress / S. Wang, A.M. Phillippe, K. Deng [et al.] // Appl Environ Microbiol. — 2010. — Vol. 76. — P. 5013-5024.
35. Weber M.M. A Previously Uncharacterized Gene, *yjfO* (*bsmA*), Influences *Escherichia coli* Biofilm Formation and Stress Response / M.M. Weber, C.L. French, M.B. Barnes [et al.] // Microbiology. — 2010. — Vol. 156. — P. 139-147.
36. Yoon H. Systems Analysis of Multiple Regulator Perturbations Allows Discovery of Virulence Factors in *Salmonella* / H. Yoon, C. Ansong, J.E. McDermott [et al.] // BMC Syst Biol. — 2011. — Vol. 5. — DOI: 10.1186/1752-0509-5-100.
37. Zhang X.S. *YcfR* (*BhsA*) Influences *Escherichia coli* Biofilm Formation through Stress Response and Surface Hydrophobicity / X.S. Zhang, R. Garcia-Contreras, T.K. Wood // J Bacteriol. — 2007. — Vol. 189(8). — P. 3051-3062.
38. Zhang L. Interdomain Contacts and the Stability of Serralysin Protease from *Serratia marcescens* / L. Zhang, A.J. Morrison, P.H. Thibodeau // PLoS One. — 2015. — Vol. 10(9). — DOI: 10.1371/journal.pone.0138419.
39. Vogt S.L. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* Responds to Gut Microbiota Metabolites by Altering Metabolism and Activating Stress Responses / S.L. Vogt, A. Serapio-Palacios, S.E. Woodward [et al.] // Gut Microbes. — 2023. — Vol. 15(1). — DOI: 10.1080/19490976.2023.2190303.