

DOI: 10.13376/j.cbls/2016054

文章编号: 1004-0374(2016)04-0427-09

· 评述与综述 ·

原核生物中蛋白质的赖氨酸乙酰化修饰

叶青^{1,2}, 王恩多^{1,2,3*}

(1 中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所, 分子细胞科学卓越创新中心, 分子生物学国家重点实验室, 上海 200031; 2 中国科学院大学, 北京 100049; 3 上海科技大学, 上海 200031)

摘要: 翻译后修饰 (post-translational modification, PTM) 可以调节蛋白质的结构、稳定性和功能。作为一种 PTM, 赖氨酸乙酰化修饰被发现存在于三界生物中, 参与了包括中心代谢、转录调控、蛋白质合成、细胞形态、细胞周期、信号通路调控、应激反应、病原微生物感染调控等多个重要的生理学进程。近年来, 高分辨率质谱、高亲和泛乙酰化蛋白抗体的富集纯化等多种技术的发展和运用逐渐揭开了原核生物中蛋白质乙酰化修饰的面纱。乙酰化修饰在原核生物中广泛存在, 且起着功能调控的作用。现简要介绍蛋白质乙酰化修饰的研究历史和原核生物中乙酰化修饰的调节机制, 并重点总结若干已有具体研究的乙酰化修饰蛋白质, 探讨原核生物蛋白质乙酰化修饰研究中今后需要解决的问题。

关键词: 原核生物; 乙酰化修饰; 乙酰基转移酶; 去乙酰化酶; 乙酰磷酸

中图分类号: Q51 **文献标志码:** A

Lysine acetylation of proteins in prokaryotes

YE Qing^{1,2}, WANG En-Duo^{1,2,3*}

(1 State Key Laboratory of Molecular Biology, Chinese Academy of Sciences Center for Excellence in Molecular Cell Science, Institute of Biochemistry and Cell Biology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; 2 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China; 3 ShanghaiTech University, Shanghai 200031, China)

Abstract: Post-translational modifications (PTM) are essential to proteins in many ways, including improvement of stability, correct folding and regulation of functions. Lysine acetylation, as one kind of PTMs found in three domains of life, implicates in multiple cellular processes including central metabolism, transcription, translation, cell morphology, cell cycle, signal transduction, stress response and the infection of pathogenic microorganism. Though studies about acetylation mainly focus on eukaryotes, with the development and application of techniques like high-resolution mass spectrometry and generation of high-affinity pan-acetylation protein antibody, more evidence has shown that in prokaryotes a variety of proteins are acetylated and some of them are functionally regulated by this kind of modification. In this review, we would bring together the history and latest findings of acetylation in prokaryotes and highlight several well-studied examples in various species. In addition, we would like to raise several interesting questions to shed light on the future directions of research.

Key words: prokaryote; acetylation; acetyltransferase; deacetylase; acetyl-phosphate

蛋白质的乙酰化修饰通常指的是乙酰基团从乙酰辅酶 A (acetyl-CoA, Ac-CoA) 转移到蛋白质特定的赖氨酸 ϵ -氨基上, 形成乙酰化的赖氨酸。不同于非可逆的、发生在翻译水平上的 α -氨基乙酰化修饰, 这种 ϵ -氨基乙酰化修饰是可逆的、动态的。赖氨酸 ϵ -氨基乙酰化修饰受到赖氨酸乙酰基转移酶 (lysine

acetyltransferase, KAT; 或称乙酰化酶) 和去乙酰化酶 (lysine deacetylase, KDAC) 的调控。具有 KAT 活

收稿日期: 2016-01-19

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31570792)

*通信作者: E-mail: edwang@sibs.ac.cn; Tel: 021-54921241

性的酶可分为五大类：(1) Gcn5 相关乙酰基转移酶 (Gcn5-related acetyltransferase, GNAT) 家族；(2) MYST (MOZ, Ybf2/Sas3, Sas2, Tip60) 家族；(3) 应答元件结合蛋白 (cAMP response element binding protein, CREB)/p300 辅助激活蛋白类；(4) 类固醇受体辅活化因子 (steroid receptor coactivators, SRC) 家族；(5) 转录因子 TAF II 类。而 KDAC 可分为依赖 Zn^{2+} 的 Rpd3/Hda1 类和依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD^+) 的沉默信息调节因子 2 相关酶 (silent information regulator 2-related enzymes, Sirtuin) 家族两大类。其中, Rpd3/Hda1 类可进一步细分为 I、II 和 IV 类, Sirtuin 家族则对应地被称为 III 类酶^[1-2]。

1 乙酰化修饰的研究历程

1.1 基本情况介绍

19 世纪 60 年代对组蛋白的乙酰化修饰和基因转录之间调控关系的研究拉开了对乙酰化修饰的探索序幕^[3]。乙酰化修饰的研究大致可以分为三个阶段。第一阶段是针对包括高迁移率族蛋白 (high mobility group proteins, HMG)、 α -微管蛋白 (α -tubulin) 和与细菌趋化性相关的调节蛋白 CheY 在内的几种比较有限的蛋白质乙酰化修饰的研究^[4-6]。1997 年, Gu 和 Roeder^[7] 通过筛选乙酰化酶 p300 的底物的方法, 发现非组蛋白的蛋白质 p53 具有乙酰化修饰, 该项研究开启了寻找潜在的具有乙酰化修饰的蛋白质的新方法。2000 年, Kouzarides^[8] 总结分析了发展了 30 余年的乙酰化研究成果, 预测乙酰化修饰可能发挥着和磷酸化修饰同等重要的生物学功能, 乙酰化修饰研究进入了第二阶段。2002 年, Starai 等^[9] 发现原核生物肠道沙门氏菌 (*Salmonella enterica*) 的乙酰辅酶 A 合成酶 (acetyl-CoA synthetase, Acs) 活性中心的赖氨酸残基可逆乙酰化修饰能够调节该酶的催化活力。这项结果首次表明乙酰化修饰可以调节代谢酶的活力。随着乙酰化肽段的免疫富集技术、高分辨率质谱技术的发展, 越来越多的蛋白质被鉴定具有乙酰化修饰^[10]。乙酰化修饰研究随之进入了第三阶段。2006 年, Kim 等^[11] 首次发现 HeLa 细胞和小鼠肝脏细胞线粒体中也有乙酰化修饰。2009 年, Choudhary 等^[12] 在人急性髓细胞性白血病细胞系中鉴定出 1 750 个蛋白质上具有 3 600 个乙酰化位点。他们的结果显示, 乙酰化修饰偏好靶向一些参与复杂细胞进程 (如染色质重塑、细胞周期、剪接等) 的大分子复合物, 拓展了人们对乙酰化修饰

参与细胞调控的认识。随后一系列的质谱研究结果表明, 在多种真核生物 (如酵母、果蝇、大鼠等) 的蛋白质上存在着乙酰化修饰^[13-15]。

1.2 原核生物的蛋白质上存在乙酰化修饰

原核生物中也存在着大量的乙酰化修饰现象, 并且这些蛋白质与多种细胞进程相关。以大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 为例, 2008 年, Yu 等^[16] 发现 *E. coli* 中的 85 个蛋白质上具有 125 个位点的乙酰化修饰, 这些蛋白质参与了蛋白质合成、碳源代谢、转录以及核酸和氨基酸代谢等。随后, Zhang 等^[17] 报道在 *E. coli* 中存在 91 个具有乙酰化修饰的蛋白质, 其中 70% 的蛋白质与代谢和翻译相关。随着技术的发展, 2013 年, Zhang 等^[18] 在 *E. coli* 中鉴定到 349 个乙酰化蛋白质和 1 070 个乙酰化位点, 在数量上远高于前期的研究结果。鉴定到的乙酰化修饰的蛋白质绝大部分为细胞质蛋白质, 少数分布于膜、核糖体、壁膜间隙、染色质等, 这些蛋白质发挥着与细胞代谢、转录、翻译等密切相关的功能。在另一种原核模式生物 *S. enterica* 中, Wang 等^[19] 发现了具有乙酰化修饰的 191 个蛋白质, 其中有半数参与了代谢过程。值得注意的是, 90% 的中心代谢通路相关酶都受到了乙酰化修饰的调控。他们还发现, *S. enterica* 的乙酰化可能介导了其应对不同碳源时灵敏而快速的反应机制。该研究暗示乙酰化修饰可以通过 Ac-CoA 和 NAD^+ 来感知细胞的能量状态和调控细胞的代谢水平, 提出乙酰化修饰为一种在真核和原核生物中都适用的保守调控代谢方式。而 Sang 等^[20] 结合细胞模型、动物模型、转录组分析发现, 乙酰化修饰还参与了鼠伤寒沙门菌 (*Salmonella Typhimurium*) 包括侵袭、胞内生存和系统感染等多方面毒力的调控。

在其他的原核生物中也广泛存在着蛋白质的乙酰化, 并参与了多项生理功能。枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*) 中多个蛋白质具有乙酰化修饰, 与之前报道的 *E. coli* 的乙酰化有约 59% 的重合^[21-22]。梨火疫病病原细菌 (*Erwinia amylovora*) 中 96 个蛋白质上的 141 个位点具有乙酰化修饰, 其中 44% 的蛋白质参与了包括中心代谢、脂多糖、核苷酸和氨基酸代谢的通路。值得注意的是, 与该病菌发挥毒力相关的一些蛋白质也存在乙酰化修饰^[23]。嗜热地芽孢杆菌 (*Geobacillus kaustophilus*) 的 114 个蛋白质上的 253 个肽段具有乙酰化修饰。其中一些参与了糖酵解、TCA 循环 (tricarboxylic acid cycle)、碳水化合物代谢、氧化磷酸化、氨基酸代谢、尿素循环和

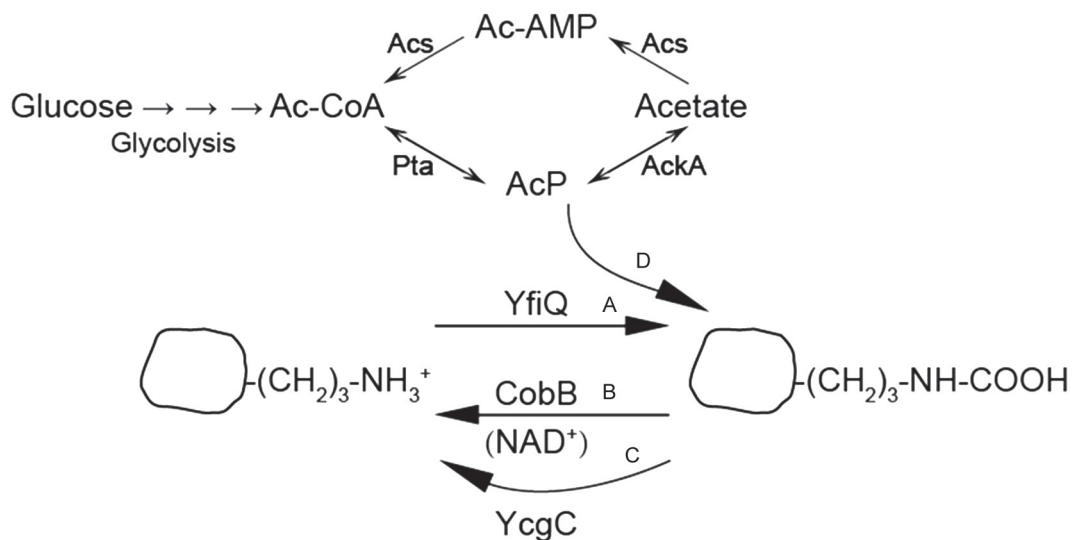
氮代谢的酶也被发现具有乙酰化修饰^[24]。海洋模式细菌副溶血性弧菌 (*Vibrio parahaemolyticus*) 的蛋白质被鉴定到具有较高比例的乙酰化修饰——13.6%的蛋白质 (656 个) 上具有 1 413 个乙酰化位点。这些蛋白质功能多样, 约 88% 的蛋白质分布于胞质, 其余的分别位于壁膜间隙、膜组分^[25]。类似地, 在产达托霉素的玫瑰孢链霉菌 (*Streptomyces roseosporus*) 中发现了 10% 的蛋白质 (1 143 个) 上的 667 个位点具有乙酰化修饰。这项研究首次发现与次生代谢产物生物合成相关的蛋白质具有乙酰化修饰^[26]。结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 658 个蛋白质上的 1 128 个位点被鉴定到具有乙酰化修饰, 这些蛋白质参与了代谢、蛋白质合成等通路, 并且与之前在大肠杆菌、沙门氏菌、枯草芽孢杆菌和玫瑰孢链霉菌中鉴定到的位点有部分重复^[27]。其中, 包括异柠檬酸脱氢酶、Acs、丙酮酸激酶和延伸因子 G 在内的 20 种蛋白质在这 5 种物种中都鉴定到存在乙酰化修饰, 暗示乙酰化修饰在细菌中具有保守且重要的功能^[27]。特别的是, *M. tuberculosis* 中一些与细菌毒力、抗生素抗性等相关的基因也被鉴定到发生了乙酰化修饰, 提示乙酰化修饰与细菌发挥毒力密切相关^[27]。

2 原核生物中乙酰化修饰相关的酶/化合物

传统的乙酰化修饰催化机制是由酶介导的将供体 Ac-CoA 上的乙酰化基团转移到蛋白质赖氨酸残

基的去质子化 ϵ -氨基上的乙酰化反应。在原核生物中研究较多的两种模式生物 *S. enterica* 和 *E. coli* 中, 乙酰化修饰通常由两个酶: GNAT 家族的乙酰基转移酶 Pat (*S. enterica* 中) YfiQ (*E. coli* 中, 别名为 Pka) 和依赖 NAD^+ 的 Sirtuin 家族的去乙酰化酶 CobB (属于 Sirtuin 家族, Sir2 的类似物) 所调控 (图 1A 和 1B)^[9, 28-30]。在 *S. enterica* 中, Pat 介导的乙酰化和 CobB 催化的去乙酰化可以通过调节碳源的利用来调控代谢^[30]。尽管在 *E. coli* 的基因组中存在一些编码蛋白质乙酰化酶类似物的基因, 但目前 YfiQ 为唯一已知的乙酰化酶。近期在 *E. coli* 中发现了一种新型的去乙酰化酶 YcgC。该酶是一种丝氨酸水解酶, 其去乙酰化作用不需要 Zn^{2+} 和 NAD^+ 的辅助, 并且调节了不同于 CobB 底物的另一亚群的底物 (图 1C)^[31]。

2013 年, Weinert 等^[32] 利用稳定同位素标记的质谱技术发现, 在 *E. coli* 中存在一种由乙酰磷酸 (acetyl-phosphate, AcP) 直接将其乙酰基团转移到赖氨酸残基的去质子化 ϵ -氨基上的乙酰化修饰机制 (图 1D)。AcP 在细胞中不依赖酶催化蛋白质的乙酰化, 其介导的乙酰化修饰水平比较低, 且受到细胞代谢水平和细菌生长时期的影响。受 YfiQ 调控的乙酰化修饰的赖氨酸位点远少于受 AcP 调控的位点。Kuhn 等^[33] 运用非同位素标记的定量质谱技术同样证明了这一机制的存在。随后在 *B. subtilis* 和谷氨酸棒状杆菌 (*Corynebacterium glutamicum*) 中也



(A) 乙酰基转移酶 YfiQ 介导的乙酰化; (B) 依赖 NAD^+ 的去乙酰化酶 CobB 介导的去乙酰化; (C) YcgC 介导的去乙酰化; (D) AcP 介导的非酶催化的乙酰化。

图1 原核生物中蛋白质的 ϵ -氨基乙酰化修饰机制(以*E. coli*为例)

发现了依赖于 AcP 的乙酰化修饰^[22, 34]。在 *E. coli* 中的研究表明, CobB 对底物(具有乙酰化修饰的位点)是依赖 AcP 非酶催化还是乙酰化酶催化并没有偏好性^[35]。

对古细菌的蛋白质乙酰化修饰研究才刚开始。嗜热硫磺矿硫化叶菌 (*Sulfolobus solfataricus*) 和闪烁古生球菌 (*Archaeoglobus fulgidus*) 中鉴定到一些 Pat 和 Sir2 的类似物。Altman-Price 等^[36] 通过序列比对发现, 在沃氏嗜盐富饶菌 (*Haloferax volcanii*) 中存在 Pat1、Pat2、Elp3 三种属于 GCN5 家族的蛋白质乙酰基转移酶和 Sir2、HdaI 两种去乙酰化酶, 敲除其中部分酶的编码基因后, 菌株不能生长, 暗示乙酰化修饰在古细菌中也具有调控作用。

3 原核生物中功能蛋白质乙酰化修饰分类

3.1 多物种中 Acs 的活力受到乙酰化修饰的调控

Acs 可以通过两步反应催化乙酸、ATP 和辅酶 A (CoA) 生成 Ac-CoA。在细菌中, 乙酰基转移酶 GNAT 家族成员可以通过乙酰化一个位于 Acs 活性中心的保守赖氨酸残基, 抑制中间产物乙酰-AMP (acetyl-AMP, Ac-AMP) 和终产物 Ac-CoA 的形成, 去乙酰化可以解除这种抑制^[9, 37]。*S. enterica* 中的 Pat 和 *B. subtilis* 中的 AcuA 负责 Acs 的乙酰化, 而 *E. coli* 中尚未鉴定出乙酰化 Acs 的酶^[28, 38]。CobB 负责 *S. enterica* 和 *E. coli* 中 Acs 的去乙酰化^[9, 29, 39]。*B. subtilis* 的 Acs 则需要 Surtuin 家族的 SrtN (之前称为 YhdZ) 和 I 类 KDAC 家族的 AcuC 去乙酰化^[40-41]。在 *M. tuberculosis* 中, Acs 由乙酸盐 (而非 Ac-CoA) 提供乙酰基, 它可以发生自乙酰化^[42]。该物种的 Acs 被 Pat 乙酰化修饰, 环腺苷酸 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 可以结合到 Pat 上, 影响 Pat 乙酰化 Acs^[43]。总之, 可逆的乙酰化修饰可以调控 Acs 的活力。

3.2 趋化反应调节蛋白 CheY 的乙酰化修饰影响 *E. coli* 的趋化性

E. coli 中的鞭毛蛋白 CheY 是一种趋化反应调节器, 可以将趋化信号从受体复合物转到鞭毛马达蛋白复合物上。组氨酸蛋白激酶 CheA 可以磷酸化 CheY, 降低它们之间的亲和力, 同时又提高 CheY 与磷酸酶 CheZ 和动力蛋白 FliM 之间的亲和力。而磷酸化的 CheY 与 FliM 结合, 促进鞭毛从逆时针旋转变为顺时针旋转。磷酸化的 CheY 不稳定, CheZ 负责 CheY 的去磷酸化^[44]。除了磷酸化修饰, CheY 也可以被乙酰化修饰。CheY 可以在 Acs 的作

用下以乙酸为乙酰基供体发生乙酰化^[45], 它还能以 Ac-CoA 为乙酰基供体发生自乙酰化^[46]。乙酰化的 CheY 与 CheA、CheZ 和 FliM 的亲和力降低^[47]。CobB 通过去乙酰化 CheY 调控趋化反应^[48]。相对于 CheY 的磷酸化修饰这种快速调节趋化性的机制, CheY 的乙酰化修饰则较缓慢地调节细菌趋化性。CheY 的乙酰化修饰和磷酸化修饰之间还具有交互应答 (crosstalk), 磷酸化会抑制乙酰化的发生。具体来说, CheA 或者 AcP 介导的磷酸化修饰会抑制 CheY 的乙酰化修饰, 而 CheZ 的去磷酸化作用又可以增强 CheY 的乙酰化修饰^[49]。CheY 这两种翻译后修饰 (post-translational modification, PTM) 之间的具体互调机制还不是十分清楚, 需要进一步的研究。

3.3 乙酰化修饰调节古细菌的染色质蛋白质 Alba 与 DNA 结合的能力

真核生物中组蛋白的柔性 N-末端存在着乙酰化修饰, 它和泛素化修饰、甲基化修饰、磷酸化修饰等共同构成了组蛋白密码 (histone code)。在一些古细菌中也存在着组蛋白, 目前尚未发现这些组蛋白上存在 PTM, 另一些古细菌如 *S. solfataricus* 中则没有组蛋白。Alba (acetylation lowers binding affinity) 是在 *Sulfolobus* 中研究较多的一种非专一结合 DNA 的染色质蛋白质, 其 Lys16 的乙酰化修饰会降低其与 DNA 之间的亲和力。Alba 可被 *Sulfolobus* 中的 Pat 和 Sir2 的类似物分别乙酰化和去乙酰化^[50-52]。在另一古细菌 *A. fulgidus* 中, Sir2 的同源物可以去除 Alba 的 Lys11 位的乙酰基^[53]。以上结果表明, 在古细菌中存在与细菌中 Pat/Sir2 类似的乙酰化/去乙酰化系统参与调控染色质的修饰。

3.4 荚膜合成调控因子 (regulator capsule synthesis B, RcsB) 的转录调控受到乙酰化修饰影响

RcsB 是参与控制 *E. coli* 细胞分化、荚膜形成和鞭毛合成的细菌信号转导系统的反应元件, 它可以通过自身形成同源二聚体或者和 RcsA 形成异源二聚体来结合 DNA, 激活或者抑制下游靶标基因的转录。已有的研究表明, RcsB/RcsA 二聚体可以抑制与鞭毛生物合成相关的 *flhDC* 基因的表达。Thao 等^[54] 通过在体外筛选 YfiQ 的底物的方法发现 RcsB 可能是 YfiQ 的底物。进一步的分析表明, 位于 RcsB 蛋白 DNA 结合区域的 α 螺旋-转角- α 螺旋模体 (helix-turn-helix motif, HTH) 的 Lys180 有乙酰化修饰, 在体外受 YfiQ 乙酰化和 CobB 去乙酰化的调控。体外实验表明, Lys180 位的乙酰化修饰可降低 RcsB 结合 *flhDC* 启动子的能力, 解除 RcsB 对

flhDC 基因表达的抑制^[54]。

RcsB 还参与调控一种可以激活细菌稳定期 σ 因子翻译的非编码小 RNA 基因 (*rprA*) 的转录。Hu 等^[55] 发现, RcsB 的磷酸化修饰和乙酰化修饰皆可以影响 *rprA* 的转录。他们的研究结果显示, 与体外实验结果不同, 在体内 YfiQ 并不能乙酰化 RcsB。而在 *cobB* 基因敲除菌株中, RcsB 的乙酰化水平升高, *rprA* 的转录水平则受到抑制。他们还发现, Lys154 残基的乙酰化修饰可能抑制 RcsB 的活力。该项研究首次发现细菌的转录因子乙酰化在体内发挥调控功能。以上研究表明, 同一个蛋白质上的不同位点的乙酰化修饰可以起到不同的调控作用。

3.5 RNA聚合酶(RNA polymerase, RNAP) α 亚基不同位点的乙酰化修饰影响*cpxP*启动子的转录

RNAP 核心复合物由四个亚基 (β 、 β' 、 ω 、 α) 组成, 其中由 *rpoA* 编码的 α 亚基由 N-末端、C-末端和中间的柔性连接肽组成。RNAP α 亚基的 C-末端参与了 RNA 聚合酶对 DNA 的结合和启动子的识别。参与胞外周质的压力应激分子伴侣 CpxR 和其对应的感应激酶 CpxA 组成了 CpxA/R 双组分信号转导通路, *cpxP* 启动子转录的激活依赖于 RNAP 和调节因子 CpxR。*E. coli* 中 RNAP α 亚基 C-末端 Lys298 的乙酰化修饰依赖于葡萄糖和 YfiQ, 该修饰对葡萄糖介导的 *cpxP* 的转录是必需的^[56]。而 RNAP α 亚基 C-末端另一位点 Lys291 的乙酰化修饰会抑制葡萄糖介导的 *cpxP* 的转录, 该位点的修饰并不受 YfiQ 的调控, 该位点可能受到其他的乙酰化酶或者是非酶催化的乙酰化作用^[57]。这项研究表明, 同一个蛋白质上的不同位点的乙酰化修饰具有相反的功能。

3.6 乙酰化修饰提高核糖核酸酶R (RNase R)的稳定性

RNase R 是一种在 *E. coli* 中广泛存在的内切核糖核酸酶。之前报道细胞在受到一些压力刺激 (如冷休克) 或者进入稳定期时, RNase R 蛋白质的量有 3~10 倍的累积。Liang 等^[58-59] 发现, *E. coli* 中 RNase R 的稳定性和它是否受到乙酰化修饰有关。在对数期时, YfiQ 可以乙酰化 RNase R 的 Lys544 残基, 使 RNase R 与 tmRNA-SmpB 复合物之间的相互作用更紧密, 而后者可以介导 RNase R 的降解, 因而在此期间 RNase R 的稳定性下降^[58]。而在稳定期或者冷休克的情况下, 细胞内 YfiQ 的蛋白质水平有所下降, 降低了 RNase R 的乙酰化水平, 增强了 RNase R 的稳定性^[59]。

3.7 乙酰化修饰调控N-羟基芳香胺O-乙酰转移酶(N-hydroxyarylamine O-acetyltransferase, NhoA)的活力

2013年, Zhang 等^[60] 用蛋白质组生物芯片高通量筛选 *E. coli* CobB 底物的方法, 发现了 CobB 可能的底物 N-羟基芳香胺 O-乙酰转移酶 (NhoA)。通过质谱分析和定点突变, 他们确定了 NhoA 发生乙酰化修饰的主要位点为 Lys214 和 Lys281, 且 Lys214 的乙酰化修饰程度更高。酶学性质分析表明, NhoA 上这两个赖氨酸残基的乙酰化会影响该酶的 O-乙酰基转移酶 (OAT) 和 N-乙酰基转移酶 (NAT) 活性。因而, 可逆的赖氨酸乙酰化修饰在体外和体内条件下都能够调节 NhoA 的活性^[60]。

3.8 乙酰化修饰可能调节脂肪酰-AMP连接酶(fatty acyl-AMP ligase, FadD33; 别名为MbtM)的活力

在分枝杆菌对宿主侵袭、发挥毒力的过程中, 铁元素起重要作用。这些细菌可通过铁载体获得宿主细胞内的铁元素。结核分枝杆菌 (*M. tuberculosis*) 可以合成两种铁载体: 亲脂性的分枝杆菌生长素 (mycobactin) 和可溶性的羧基分枝杆菌生长素 (carboxymycobactin)。*mbt-1* 基因簇 (*MbtA~J*) 负责分枝杆菌生长素的合成, 而 *mbt-2* 基因簇 (*MbtK~N*) 负责将一个亲脂性的脂肪链加到分枝杆菌生长素赖氨酸残基的 ϵ -氨基上^[61]。该过程首先需要 FadD33 活化脂肪链。Vergnolle 等^[61] 的研究表明, 在体外, 耻垢分枝杆菌 (*Mycobacterium smegmatis*) FadD33 的 Lys260 和 Lys511 位点可以被 Pat 乙酰化, 它的活力也随之降低; 去乙酰化酶 DAc1 可以解除 FadD33 的乙酰化修饰, DAc2 却不能去乙酰化 FadD33。表明 FadD33 的活力可分别受到 Pat 的负调控和 DAc1 的正调控。以上结果暗示, 可逆的乙酰化修饰可能通过调控参与 *M. tuberculosis* 入侵宿主过程的酶 FadD33 的活力控制其侵袭过程。

3.9 乙酰化修饰通过调控DNA末端结合蛋白Ku影响DNA损伤修复

在真核生物中, 非同源末端连接 (non-homologous end joining, NHEJ) 为机体对 DNA 双链断裂 (DNA double-strand break, DSB) 的一种修复方式, 对基因组维持稳定性至关重要。Ku 为 NHEJ 通路中对 DSB 的感受器, 在结合到断裂的 DNA 末端后, Ku-DNA 复合物招募酶来处理 DNA 末端, 随后连接酶通过形成磷酸二酯键连接 DNA 的两个断裂末端。Ku 对 DNA 的结合没有序列依赖性, 且真核生物中的 Ku 可以被乙酰化、泛素化、磷酸化、SUMO

(small ubiquitin-like modifier) 化修饰。在细菌中, NHEJ 系统仅由 Ku 和 DNA 连接酶 LigD 组成。在 *M. smegmatis* 中, Sir2 的同源物通过与 Ku 和 LigD 相互作用, 参与 NHEJ 修复通路^[62]。随后 Zhou 等^[63] 用免疫印迹、质谱和突变实验的方法, 确定了 Ku 具有多个位点的乙酰化修饰, 并发现 Ku 的 Lys29 位的乙酰化修饰会影响 Ku 蛋白的含量。而 *sir2* 敲除菌株中, Ku 的乙酰化修饰水平和蛋白含量也有改变, 提示 Ku 可以被 Sir2 去乙酰化^[63]。这是首次发现细菌的 DNA 损伤修复蛋白具有乙酰化修饰, 为今后研究细菌的 DNA 损伤修复机制指出了新方向。

3.10 乙酰化酶 YfiQ 的自乙酰化可提高其稳定性

YfiQ 是目前 *E. coli* 中唯一的 ϵ -氨基-乙酰基转移酶, 为多结构域蛋白质, 其 C-末端具有一个与 GNAT 家族乙酰基转移酶同源的结合 Ac-CoA 的折叠域, N-末端与酰基辅酶 A 合成酶 (acyl-CoA synthetase) 有较高同源性。之前有报道证明 *E. coli* 中的 YfiQ 存在着乙酰化修饰^[32, 64], 并且 GNAT 家族的许多成员为寡聚蛋白质^[65]。最新的研究表明, *E. coli* 的 YfiQ 在溶液中为稳定的四聚体; 当存在 Ac-CoA 时, YfiQ 在 Lys146、Lys149、Lys391、Lys447、Lys635 发生自身乙酰化, 形成较四聚体更稳定的、仍保持活性的八聚体。这种乙酰化可以通过 CobB 去乙酰化逆转。以上结果暗示, YfiQ 可以作为 Ac-CoA 浓度的感受器发生自乙酰化, 促进形成八聚体, 提高它的稳定性和酶活, 避免游离 CoA 的消耗和 Ac-CoA 的过度累积^[66]。

3.11 转录因子 RutR 的去乙酰化降低其稳定性并调节下游信号通路

E. coli 中的 RutR 最早被鉴定为嘧啶代谢通路相关的操纵子 *rutABCDEFG* 的调控元件。后来发现它为 TetR 转录调控因子家族的成员之一, 控制编码氨基甲酰磷酸合成酶 (carbamoyl phosphate synthase) 的 *carAB* 操纵子。RutR 在启动子上可以起正调控或负调控作用, 高特异性地结合底物。体内获得的 RutR 在 Lys52 和 Lys62 位点有乙酰化修饰。在体外, RutR 可以被 YcgC 去乙酰化, 导致在 N-端部分自发水解。体内高表达 YcgC 会降低 RutR 乙酰化修饰水平, RutR 的两个靶基因 *tpmD* 和 *gcd* 的表达量随之降低。该项研究表明, RutR 通过被 YcgC 去乙酰化, 或者通过招募其他的辅因子, 使 RutR 的靶基因无法正常表达^[31]。

3.12 转录激活因子 HilD 的乙酰化修饰影响其稳定性 在外界刺激 (比如有氧、低渗透压、酸性环境)

和转录激活因子 HilD/HilC/RtsA 的调控下, 核心转录因子 HilA 可以直接激活沙门氏菌致病岛 1 (*Salmonella* pathogenicity island 1, SPI-1) 的转录^[67]。SPI-1 编码的效应蛋白随后由细菌的 III 型分泌系统 (type III secretion system, T3SS) 分泌到细菌胞外, 与宿主细胞的蛋白质发生相互作用^[68]。Sang 等^[20] 在研究乙酰化修饰和鼠伤寒沙门菌 *S. Typhimurium* 的毒力之间的关系时, 通过分析转录组数据发现, SPI-1 基因的表达一定程度上依赖 Pat。进一步的研究表明, Pat 对 SPI-1 的调控是由 HilD 介导的: 乙酰化增加 HilD 蛋白稳定性, 促进 *hilA* 基因的转录, 并对 SPI-1 的激活具有重要意义。该研究表明, *S. Typhimurium* 通过可逆的乙酰化修饰系统调控它的毒力。

3.13 乙酰化修饰抑制反应调节蛋白 PhoP 与 DNA 结合的能力

细菌通过感受环境变化做出相应的反应, 提高它们在宿主中的存活率。PhoQ (组氨酸蛋白激酶)/PhoP (反应调节蛋白) 双组分信号转导系统是包括沙门氏菌在内的多种细菌传递外界刺激、调节毒力的重要元件。跨膜的 PhoQ 感受到外部信号后发生自磷酸化, 并将磷酸基团传递给 PhoP。磷酸化的 PhoP 处于激活状态, 引起自身 *phoP* 基因和下游基因的转录^[69]。近期发现, *S. Typhimurium* 中的 PhoP 可以分别被 Pat 乙酰化和 CobB 去乙酰化。当外界 Mg^{2+} 离子浓度降低、受到酸性刺激或巨噬细胞的吞噬时, *S. Typhimurium* 中 PhoP 的 C-端 DNA 结合结构域的 HTH 内 Lys201 位点的乙酰化水平降低, 促进了 PhoP 与 DNA 的结合, 激活了 PhoP 下游基因的转录。PhoP 发生乙酰化后, *S. Typhimurium* 的毒力降低, 引起的小鼠肠炎和全身炎症反应变弱。另外, Lys201 的乙酰化修饰并不阻碍 PhoP 的磷酸化。这一研究表明, PhoP Lys201 的去乙酰化保证了沙门菌迅速应对多种环境压力, 对 *S. Typhimurium* 引起疾病的进程至关重要^[70]。

3.14 乙酰化修饰抑制核糖核酸外切酶 II (ribonuclease II, RNase II) 的催化活力

RNase II 是 RNase R 的同源物, 可从 3' 至 5' 端水解 RNA。*E. coli* 中 90% 的核糖核酸外切酶活性都来源于 RNase II。RNase II 活性中心附近的 Lys501 的乙酰化修饰可通过降低与底物的结合能力, 影响其催化活性; RNase II 上 Lys501 的乙酰化修饰并不影响 RNase II 的稳定性^[58]。乙酰化酶 YfiQ 和去乙酰化酶 CobB 可分别正负调控 RNase II

的乙酰化修饰。在饥饿条件下, *E. coli* 中 RNase II Lys501 的乙酰化修饰水平上升, 增殖速度变慢, 暗示 RNase II 的乙酰化修饰可能通过影响核糖体 RNA (ribosomal RNA, rRNA) 的降解抑制细菌的生长。这是首次发现乙酰化修饰可以调控细菌中核糖核酸外切酶的活力^[71]。

3.15 氨基酰-tRNA合成酶(aminoacyl-tRNA synthetase, aaRS)的催化活力受到乙酰化修饰的抑制

aaRS 催化氨基酸和 tRNA 之间的酯化反应, 形成氨基酰-tRNA (aminoacyl-tRNA, aa-tRNA), 为蛋白质的生物合成提供原料。从 *E. coli* 到人的蛋白质组学水平的多次鉴定都发现 aaRS 存在着乙酰化修饰。本实验室未发表实验结果表明, 在 *E. coli* 上的两种 aaRS (亮氨酸-tRNA 合成酶和精氨酸-tRNA 合成酶) 上存在着多个位点的乙酰化修饰。通过一种可以表达定点插入乙酰化赖氨酸残基的蛋白质系统, 本实验室发现质谱鉴定到的赖氨酸残基中, 有若干保守赖氨酸残基的乙酰化修饰可以影响酶的氨基酰化活力, 表明乙酰化修饰可能作为一种 aaRS 酶活力的开关, 控制蛋白质翻译速度。另外, 体外实验表明, AcP 和 CobB 可能参与调节两者的乙酰化修饰, 而 YfiQ 并不能使这两种 aaRS 明显地被乙酰化。以上研究结果暗示了乙酰化修饰对 Ia 类 aaRS 氨基酰化活力乃至蛋白质翻译的潜在调节功能。

4 展望

近年来, 乙酰化多肽的抗体制备、高分辨率质谱技术、蛋白质芯片等多种技术的进步与发展提高了鉴定乙酰化修饰的灵敏度, 丰富了鉴定乙酰化修饰的手段, 越来越多的原核生物中蛋白质的乙酰化修饰得以发现和鉴定。但是关于古细菌蛋白质中可逆的乙酰化修饰的研究依然寥寥无几。此外, 目前在原核生物中发现的乙酰化酶、去乙酰化酶种类有限, 急需建立新技术和方法发现更多的调控乙酰化修饰的酶; 也需要继续探索其他一些小分子, 如 CoA、Ac-CoA、NAD⁺、烟酰胺 (nicotinamide, NAM) 等对乙酰化酶和去乙酰化酶的调节作用。在原核生物中, AcP 介导的乙酰化修饰的研究正处于起步阶段, 这种非酶催化的乙酰化修饰的精确机制, 它和常规依赖酶的乙酰化修饰相比调控功能是否有差异, 在不同环境中细胞内两种修饰机制调控位点的乙酰化修饰水平的变化等, 都是亟待解决的问题。

乙酰化修饰谱学分析提供了许多潜在具有乙酰化修饰的蛋白质及其位点的信息, 还需要综合传统

的生物化学、分子生物学、细胞生理学和遗传学的研究方法, 揭示乙酰化修饰如何通过调控这些位点来影响蛋白质的功能和细胞生物学功能。另外, 乙酰化修饰通过调控中心代谢途径应对碳通量压力的精确机制, 它与其他形式的 PTM (如磷酸化修饰) 的 crosstalk, 乙酰化修饰如何参与调节病原菌感染入侵宿主细胞等问题, 也是接下来需要研究的方向。我们期待原核生物蛋白质乙酰化修饰的基础研究为今后开发病原菌靶向药物, 促进人类健康做出贡献。

[参 考 文 献]

- [1] Aka JA, Kim GW, Yang XJ. K-acetylation and its enzymes: overview and new developments. *Handb Exp Pharmacol*, 2011, 206: 1-12
- [2] Marmorstein R, Roth SY. Histone acetyltransferases: function, structure, and catalysis. *Curr Opin Genet Dev*, 2001, 11: 155-61
- [3] Phillips DM. The presence of acetyl groups of histones. *Biochem J*, 1963, 87: 258-63
- [4] Sterner R, Vidali G, Allfrey VG. Studies of acetylation and deacetylation in high mobility group proteins. Identification of the sites of acetylation in HMG-1. *J Biol Chem*, 1979, 254: 11577-83
- [5] Piperno G, Fuller MT. Monoclonal antibodies specific for an acetylated form of α -tubulin recognize the antigen in cilia and flagella from a variety of organisms. *J Cell Biol*, 1985, 101: 2085-94
- [6] Ramakrishnan R, Schuster M, Bourret RB. Acetylation at Lys-92 enhances signaling by the chemotaxis response regulator protein CheY. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 4918-23
- [7] Gu W, Roeder RG. Activation of p53 sequence-specific DNA binding by acetylation of the p53 C-terminal domain. *Cell*, 1997, 90: 595-606
- [8] Kouzarides T. Acetylation: a regulatory modification to rival phosphorylation? *EMBO J*, 2000, 19: 1176-9
- [9] Starai VJ, Celic I, Cole RN, et al. Sir2-dependent activation of acetyl-CoA synthetase by deacetylation of active lysine. *Science*, 2002, 298: 2390-2
- [10] Choudhary C, Weinert BT, Nishida Y, et al. The growing landscape of lysine acetylation links metabolism and cell signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15: 536-50
- [11] Kim SC, Sprung R, Chen Y, et al. Substrate and functional diversity of lysine acetylation revealed by a proteomics survey. *Mol Cell*, 2006, 23: 607-18
- [12] Choudhary C, Kumar C, Gnand F, et al. Lysine acetylation targets protein complexes and co-regulates major cellular functions. *Science*, 2009, 325: 834-40
- [13] Weinert BT, Wagner SA, Horn H, et al. Proteome-wide mapping of the *Drosophila* acetylome demonstrates a high degree of conservation of lysine acetylation. *Sci Signal*, 2011, 4: ra48
- [14] Henriksen P, Wagner SA, Weinert BT, et al. Proteome-wide analysis of lysine acetylation suggests its

- broad regulatory scope in *Saccharomyces cerevisiae*. Mol Cell Proteomics, 2012, 11: 1510-22
- [15] Lundby A, Lage K, Weinert BT, et al. Proteomic analysis of lysine acetylation sites in rat tissues reveals organ specificity and subcellular patterns. Cell Rep, 2012, 2: 419-31
- [16] Yu BJ, Kim JA, Moon JH, et al. The diversity of lysine-acetylated proteins in *Escherichia coli*. J Microbiol Biotechnol, 2008, 18: 1529-36
- [17] Zhang JM, Sprung R, Pei JM, et al. Lysine acetylation is a highly abundant and evolutionarily conserved modification in *Escherichia coli*. Mol Cell Proteomics, 2009, 8: 215-25
- [18] Zhang K, Zheng SZ, Yang JS, et al. Comprehensive profiling of protein lysine acetylation in *Escherichia coli*. J Proteome Res, 2013, 12: 844-51
- [19] Wang QJ, Zhang YK, Yang C, et al. Acetylation of metabolic enzymes coordinates carbon source utilization and metabolic flux. Science, 2010, 327: 1004-7
- [20] Sang Y, Ren J, Ni J, et al. Protein acetylation is involved in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium virulence. J Infect Dis, 2016 [Epub ahead of print]
- [21] Kim D, Yu BJ, Kim JA, et al. The acetylproteome of Gram-positive model bacterium *Bacillus subtilis*. Proteomics, 2013, 13: 1726-36
- [22] Kosono S, Tamura M, Suzuki S, et al. Changes in the acetylome and succinylome of *Bacillus subtilis* in response to carbon source. PLoS One, 2015, 10: e0131169
- [23] Wu X, Vellaichamy A, Wang DP, et al. Differential lysine acetylation profiles of *Erwinia amylovora* strains revealed by proteomics. J Proteomics, 2013, 79: 60-71
- [24] Lee DW, Kim D, Lee YJ, et al. Proteomic analysis of acetylation in thermophilic *Geobacillus kaustophilus*. Proteomics, 2013, 13: 2278-82
- [25] Pan JY, Ye ZC, Cheng ZY, et al. Systematic analysis of the lysine acetylome in *Vibrio parahaemolyticus*. J Proteome Res, 2014, 13: 3294-302
- [26] Liao GJ, Xie LX, Li X, et al. Unexpected extensive lysine acetylation in the trump-card antibiotic producer *Streptomyces roseosporus* revealed by proteome-wide profiling. J Proteomics, 2014, 106: 260-9
- [27] Xie L, Wang X, Zeng J, et al. Proteome-wide lysine acetylation profiling of the human pathogen *Mycobacterium tuberculosis*. Int J Biochem Cell Biol, 2015, 59: 193-202
- [28] Starai VJ, Escalante-Semerena JC. Identification of the protein acetyltransferase (Pat) enzyme that acetylates acetyl-CoA synthetase in *Salmonella enterica*. J Mol Biol, 2004, 340: 1005-12
- [29] Zhao K, Chai X, Marmorstein R. Structure and substrate binding properties of CobB, a Sir2 homolog protein deacetylase from *Escherichia coli*. J Mol Biol, 2004, 337: 731-41
- [30] Wang Q, Zhang Y, Yang C, et al. Acetylation of metabolic enzymes coordinates carbon source utilization and metabolic flux. Science, 2010, 327: 1004-7
- [31] Tu S, Guo SJ, Chen CS, et al. YcgC represents a new protein deacetylase family in prokaryotes. eLife, 2015, 4: e05322
- [32] Weinert BT, Iesmantavicius V, Wagner SA, et al. Acetylphosphate is a critical determinant of lysine acetylation in *E. coli*. Mol Cell, 2013, 51: 265-72
- [33] Kuhn ML, Zemaitaitis B, Hu LI, et al. Structural, kinetic and proteomic characterization of acetyl phosphate-dependent bacterial protein acetylation. PLoS One, 2014, 9: e94816
- [34] Mizuno Y, Nagano-Shoji M, Kubo S, et al. Altered acetylation and succinylation profiles in *Corynebacterium glutamicum* in response to conditions inducing glutamate overproduction. Microbiologyopen, 2015, 5: 52-73
- [35] AbouElfetouh A, Kuhn ML, Hu LI, et al. The *E. coli* sirtuin CobB shows no preference for enzymatic and nonenzymatic lysine acetylation substrate sites. Microbiology Open, 2015, 4: 66-83
- [36] Altman-Price N, Mevarech M. Genetic evidence for the importance of protein acetylation and protein deacetylation in the halophilic archaeon *Haloferax volcanii*. J Bacteriol, 2009, 191: 1610-7
- [37] Gardner JG, Grundy FJ, Henkin TM, et al. Control of acetyl-coenzyme A synthetase (AcsA) activity by acetylation/deacetylation without NAD⁺ involvement in *Bacillus subtilis*. J Bacteriol, 2006, 188: 5460-8
- [38] Gardner JG, Escalante-Semerena JC. Biochemical and mutational analyses of AcuA, the acetyltransferase enzyme that controls the activity of the acetyl coenzyme A synthetase (AcsA) in *Bacillus subtilis*. J Bacteriol, 2008, 190: 5132-6
- [39] Starai VJ, Takahashi H, Boeke JD, et al. Short-chain fatty acid activation by acyl-coenzyme A synthetases requires SIR2 protein function in *Salmonella enterica* and *Saccharomyces cerevisiae*. Genetics, 2003, 163: 545-55
- [40] Gardner JG, Grundy FJ, Henkin TM, et al. Control of acetyl-coenzyme A synthetase (AcsA) activity by acetylation/deacetylation without NAD(+) involvement in *Bacillus subtilis*. J Bacteriol, 2006, 188: 5460-8
- [41] Gardner JG, Escalante-Semerena JC. In *Bacillus subtilis*, the sirtuin protein deacetylase, encoded by the *srtN* gene (formerly *yhdZ*), and functions encoded by the *acuABC* genes control the activity of acetyl coenzyme A synthetase. J Bacteriol, 2009, 191: 1749-55
- [42] Li R, Gu J, Chen P, et al. Purification and characterization of the acetyl-CoA synthetase from *Mycobacterium tuberculosis*. Acta Biochim Biophys Sin, 2011, 43: 891-9
- [43] Xu H, Hegde SS, Blanchard JS. Reversible acetylation and inactivation of *Mycobacterium tuberculosis* acetyl-CoA synthetase is dependent on cAMP. Biochemistry, 2011, 50: 5883-92
- [44] Vladimirov N, Sourjik V. Chemotaxis: how bacteria use memory. Biol Chem, 2009, 390: 1097-104
- [45] Barak R, Prasad K, Shainskaya A, et al. Acetylation of the chemotaxis response regulator CheY by acetyl-CoA synthetase purified from *Escherichia coli*. J Mol Biol, 2004, 342: 383-401
- [46] Barak R, Yan J, Shainskaya A, et al. The chemotaxis response regulator CheY can catalyze its own acetylation. J Mol Biol, 2006, 359: 251-65

- [47] Liarzi O, Barak R, Bronner V, et al. Acetylation represses the binding of CheY to its target proteins. *Mol Microbiol*, 2010, 76: 932-43
- [48] Li R, Gu J, Chen YY, et al. CobB regulates *Escherichia coli* chemotaxis by deacetylating the response regulator CheY. *Mol Microbiol*, 2010, 76: 1162-74
- [49] Barak R, Eisenbach M. Co-regulation of acetylation and phosphorylation of CheY, a response regulator in chemotaxis of *Escherichia coli*. *J Mol Biol*, 2004, 342: 375-81
- [50] Bell SD, Botting CH, Wardleworth BN, et al. The interaction of Alba, a conserved archaeal chromatin protein, with Sir2 and its regulation by acetylation. *Science*, 2002, 296: 148-51
- [51] Wardleworth BN, Russell RJ, Bell SD, et al. Structure of Alba: an archaeal chromatin protein modulated by acetylation. *EMBO J*, 2002, 21: 4654-62
- [52] Marsh VL, Peak-Chew SY, Bell SD. Sir2 and the acetyltransferase, Pat, regulate the archaeal chromatin protein, Alba. *J Biol Chem*, 2005, 280: 21122-8
- [53] Zhao K, Chai X, Marmorstein R. Structure of a Sir2 substrate, Alba, reveals a mechanism for deacetylation-induced enhancement of DNA binding. *J Biol Chem*, 2003, 278: 26071-7
- [54] Thao S, Chen CS, Zhu H, et al. Nepsilon-lysine acetylation of a bacterial transcription factor inhibits its DNA-binding activity. *PLoS One*, 2010, 5: e15123
- [55] Hu LI, Chi BK, Kuhn ML, et al. Acetylation of the response regulator RcsB controls transcription from a small RNA promoter. *J Bacteriol*, 2013, 195: 4174-86
- [56] Lima BP, Antelmann H, Gronau K, et al. Involvement of protein acetylation in glucose-induced transcription of a stress-responsive promoter. *Mol Microbiol*, 2011, 81: 1190-204
- [57] Lima BP, Thanh Huyen TT, Basell K, et al. Inhibition of acetyl phosphate-dependent transcription by an acetylable lysine on RNA polymerase. *J Biol Chem*, 2012, 287: 32147-60
- [58] Liang W, Malhotra A, Deutscher MP. Acetylation regulates the stability of a bacterial protein: growth stage-dependent modification of RNase R. *Mol Cell*, 2011, 44: 160-6
- [59] Liang W, Deutscher MP. Post-translational modification of RNase R is regulated by stress-dependent reduction in the acetylating enzyme Pka (YfiQ). *RNA*, 2012, 18: 37-41
- [60] Zhang QF, Gu J, Gong P, et al. Reversibly acetylated lysine residues play important roles in the enzymatic activity of *Escherichia coli* N-hydroxyarylamine O-acetyltransferase. *FEBS J*, 2013, 280: 1966-79
- [61] Vergnolle O, Xu H, Blanchard JS. Mechanism and regulation of mycobactin fatty acyl-AMP ligase FadD33. *J Biol Chem*, 2013, 288: 28116-25
- [62] Li Z, Wen J, Lin Y, et al. A Sir2-like protein participates in mycobacterial NHEJ. *PLoS One*, 2011, 6: e20045
- [63] Zhou Y, Chen T, Zhou L, et al. Discovery and characterization of Ku acetylation in *Mycobacterium smegmatis*. *FEMS Microbiol Lett*, 2015, 362: 1-6
- [64] Castaño-Cerezo S, Bernal V, Post H, et al. Protein acetylation affects acetate metabolism, motility and acid stress response in *Escherichia coli*. *Mol Syst Biol*, 2014, 10: 1-15
- [65] Burk DL, Ghuman N, Wybenga-Groot LE, et al. X-ray structure of the AAC(6')-II antibiotic resistance enzyme at 1.8 Å resolution; examination of oligomeric arrangements in GNAT superfamily members. *Protein Sci*, 2003, 12: 426-37
- [66] de Diego Puente T, Gallego-Jara J, Castaño-Cerezo S, et al. The protein acetyltransferase PatZ from *Escherichia coli* is regulated by autoacetylation-induced oligomerization. *J Biol Chem*, 2015, 290: 23077-93
- [67] Bajaj V, Lucas RL, Hwang C, et al. Co-ordinate regulation of *Salmonella* Typhimurium invasion genes by environmental and regulatory factors is mediated by control of hilA expression. *Mol Microbiol*, 1996, 22: 703-14
- [68] Hueck CJ. Type III protein secretion systems in bacterial pathogens of animals and plants. *Microbiol Mol Biol Rev*, 1998, 62: 379-433
- [69] Kato A, Groisman EA. The PhoQ/PhoP regulatory network of *Salmonella enterica*. *Adv Exp Med Biol*, 2008, 631: 7-21
- [70] Ren J, Sang Y, Tan Y, et al. Acetylation of lysine 201 inhibits the DNA-binding ability of PhoP to regulate *Salmonella* virulence. *PLoS Pathog*, 2016, 12: e1005458
- [71] Song L, Wang G, Malhotra A, et al. Reversible acetylation on Lys501 regulates the activity of RNase II. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44: 1979-88