PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
XXXX,XX(XX):1~18
www.pibb.ac.cn

细菌III型分泌系统YopJ家族效应物的结构与功能*

李奥宁[1,2] 李文波[1,2] 陆钰莹[1,2] 朱敏晖[1,2] 秦宇龙[1,2] 赵 勇[1,2)**] 张昭寰[1,2)**]
([1] 上海海洋大学食品学院，上海 201306；[2] 上海海洋大学食品与健康国际联合研究中心，上海 201306)

摘要 III型分泌系统（type III secretion system，T3SS）是致病菌侵染动植物的核心武器，通过递送效应蛋白来操纵宿主细胞生理过程。YopJ家族效应物是T3SS分泌的关键毒力因子，具有保守的催化三联体结构，其乙酰转移酶活性严格依赖于宿主真核辅助因子肌醇六磷酸（inositol hexakisphosphate，IP_6）的变构激活。尽管YopJ、AvrA等部分成员已得到深入表征，但该家族在整体上的结构与功能关系仍缺乏系统性阐释。因此，本文系统综述了YopJ家族的结构特征、催化机制及其在动植物宿主中的差异性免疫抑制策略，通过比对3种已解析结构的代表性成员的序列和结构，揭示了该家族在核心催化架构保守性下的显著变异区域。总体而言，在动物宿主中，YopJ家族效应物通过乙酰化促分裂原活化的蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）和核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）信号通路的关键激酶，抑制炎症反应并诱导巨噬细胞焦亡。在植物宿主中，则通过乙酰化免疫相关激酶、微管蛋白和转录因子等靶标，破坏植物双层防御屏障。本文旨在深化对该家族效应蛋白致病分子机制的理解，并为开发靶向该家族乙酰转移酶活性的新型抗菌策略提供理论基础。

关键词 III型分泌系统，YopJ家族效应物，乙酰转移酶活性，结构与功能
中图分类号 Q5，Q71，Q93 **DOI**：10.3724/j.pibb.2025.0396 **CSTR**：32369.14.pibb.20250396

细菌是导致动植物严重病害的重要病原体，宿主依赖先天免疫系统抵御细菌的入侵，其核心机制在于利用模式识别受体（pattern recognition receptors，PRRs）识别病原体高度保守的微生物相关分子模式（microbe-associated molecular patterns，MAMPs），如鞭毛蛋白、脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）和脂磷壁酸等[1-3]。这种由MAMPs触发的免疫反应（MAMP-triggered immunity，MTI）是宿主的第一道防线，能有效限制多数潜在致病菌的定殖。在动物宿主中，MAMPs识别主要激活高度保守的促分裂原活化的蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）和核因子κB（nuclear factor kappa B，NF-κB）信号通路，驱使炎症因子释放等防御反应[4]。在植物宿主中，MAMPs识别则触发防御基因表达重编程、抗菌化合物合成与分泌以及细胞壁加固等生理变化，从而增强抗病能力[5-6]。

为突破宿主MTI屏障，致病菌进化出关键的毒力武器，即细菌的III型分泌系统[7]。这种跨膜定位的大分子蛋白质复合物能够将效应蛋白（effectors）直接转运至宿主细胞内[8]。效应蛋白在宿主细胞内发挥作用，通过特异性靶向和操控关键的宿主细胞过程（如信号转导、细胞骨架、细胞死亡等），抑制宿主防御反应，从而为致病菌的定殖、增殖和扩散创造有利条件，调控病原菌与宿主间的相互作用[8-10]。

值得注意的是，在众多III型分泌系统效应蛋白中，耶尔森氏菌外蛋白J（*Yersinia* outer protein J，YopJ）家族成员因其独特的跨界分布（同时存在于动植物致病菌中）和显著的进化保守特性而成为研究焦点[11-12]。这种跨界保守性强烈暗示了

* 国家自然科学基金（32372292）资助项目。
** 通讯联系人。
赵勇 Tel：021-61900768，E-mail：yzhao@shou.edu.cn
张昭寰 Tel：021-61900503，E-mail：zh-zhang@shou.edu.cn，gongzi-wuhen@126.com
收稿日期：2025-09-03，接受日期：2026-02-04

YopJ家族效应蛋白在致病菌与宿主相互作用中可能具有核心且普适的生物学功能。尽管近年来该家族的几个代表性成员已被深入表征，但其作为一个蛋白质家族在结构-功能关系层面的系统性认知尚存不足。因此，进一步解析并完善YopJ家族效应蛋白的结构基础和分子功能，对于阐明III型分泌系统效应蛋白的致病分子机制具有十分重要的科研价值。

本文旨在系统综述YopJ家族效应物的结构特征与催化机制，重点阐释其乙酰转移酶活性如何通过宿主特异性的分子策略调控免疫通路。通过比较已解析的YopJ家族成员结构与序列特征，并梳理其在抑制动物宿主MAPK/NF-κB信号通路和破坏植物宿主模式触发的免疫（pattern-triggered immunity，PTI）和效应子触发的免疫（effector triggered immunity，ETI）防御层级中的具体分子机制，深化对细菌-宿主相互作用复杂性的理解，并为基于YopJ蛋白结构开发新型抗菌策略（如靶向性小分子抑制剂设计）提供关键的理论依据。

1 YopJ乙酰转移酶家族

1.1 YopJ家族效应物成员

YopJ家族效应物目前包括13种成员（表1），其来源涵盖了从植物共生体根瘤菌的Y4IO到多种动物致病菌的效应蛋白。该家族成员多数具备乙酰转移酶活性，能通过乙酰化修饰宿主靶标分子来调控宿主表型。在结构组成上，YopJ家族效应物通常包含3个特征性区域：位于N端的可变区域（含有T3SS递送所必需的分泌和易位信号）、位于中心的催化结构域以及由N端和C端螺旋共同组成的调节结构域[13]。其核心催化结构域包含一个保守的催化三联体（组氨酸-谷氨酸-半胱氨酸），其架构与半胱氨酸蛋白酶C55家族具有相似性[14]。值得注意的是，青枯雷尔氏菌来源的YopJ家族成员PopP2的催化三联体中酸性残基为天冬氨酸而非典型的谷氨酸[13]。PopP2、耶尔森氏菌YopJ、沙门氏菌AvrA、丁香假单胞菌HopZ1a、副溶血性弧菌VopA和黄单胞菌AvrBsT等多个代表性成员已被证实具有乙酰转移酶活性，能够乙酰化特定的宿主底物[15]。这种乙酰化活性的发挥严格依赖于催化三联体中的半胱氨酸残基，表明YopJ效应物可能利用类似于蛋白酶的催化核心结构进行多样化的酶促反应。

MAPK：促分裂原活化的蛋白激酶（mitogen activated protein kinase）；NF-κB：核因子κB（nuclear factor kappa B）；ERK：胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase）；JNK：c-Jun氨基端激酶（c-Jun N-terminal kinase）。

1.2 YopJ家族乙酰转移酶催化机制和底物特异性

1.2.1 独特的酶促机制：半胱氨酸依赖与“乒乓”机制

YopJ家族乙酰转移酶在酶学机制上展现出显著的独特性，与经典的组蛋白乙酰转移酶（histone acetyltransferases，HATs）和N端乙酰转移酶（N-terminal acetyltransferase，NATs）在序列和功能上均无相似性[36-37]，表明该家族独立进化出了一套独特的催化策略。在底物特异性方面，YopJ家族是目前唯一一类已知能够选择性乙酰化底物蛋白丝氨酸及苏氨酸残基的乙酰转移酶[38]，这种修饰具有位点特异性，但与底物氨基酸在多肽链中的位置无关。部分成员（如YopJ本身和PopP2）也被报道能够乙酰化赖氨酸残基，甚至在同一底物蛋白上实现对赖氨酸和丝氨酸残基的双位点乙酰化[38]，这与HAT（专一修饰特定赖氨酸）和NAT（仅修饰蛋白质N端α氨基）形成鲜明对比。

YopJ家族效应物的乙酰转移酶活性严格依赖于其催化三联体中的半胱氨酸残基，与催化过程符合“乒乓”双置换机制。该机制起始于催化三联体中的组氨酸使半胱氨酸去质子化，增强其亲核性。活化后的半胱氨酸巯基亲核攻击乙酰辅酶A（acetyl cenzyme A，AcCoA）的羰基碳，形成共价结合的乙酰-半胱氨酸硫醇酯中间体，并释放辅酶A（coenzyme A，CoA）[39-41]，而在PopP2晶体结构中观测到的显著电子密度则表现出YopJ效应物的底物结合可能先于产物CoA的完全释放，这归因于CoA结合的蛋白具有更高的底物结合活性[41]。随后，宿主底物蛋白上特定的丝氨酸、苏氨酸或赖氨酸残基的亲核基团攻击该乙酰-半胱氨酸中间体，导致乙酰基转移到底物上，从而完成修饰反应[40]（图1）。在体外实验中，利用放射性标记的AcCoA可观察到YopJ家族效应物自身的“自乙酰化”现象[39]。这种自乙酰化主要发生在丝氨酸和苏氨酸上（如HopZ1a的T346被确认为自乙酰化位点[40]），这正是“乒乓”机制中形成硫醇酯中间体的直接体现和必需步骤。因此，自乙酰化现象是YopJ家族独特催化机制的内在特征，而非一个独立修饰的过程。此外，虽然所有具有活性的YopJ家族成员都能观察到这种反应中间体形成的自乙酰

表1　YopJ 家族效应物及其毒力效应机制

Table 1　YopJ family effectors and their virulence mechanisms

YopJ 效应物	种类	酶活性	宿主表型	氨基酸数量	参考文献
YopJ	假结核耶尔森菌（*Y. pseudotuberculosis*）	乙酰转移酶、SUMO蛋白酶、泛素蛋白酶	阻断MAPK和NF-κB信号通路；减少细胞因子的产生；促进巨噬细胞凋亡；阻断先天性和适应性免疫；限制Toll样受体4（TLR 4）依赖性信号通路	288	[16-18]
VopA	副溶血性弧菌（*V. parahaemolyticus*）	乙酰转移酶	抑制 MAPK-ERK、-JNK 和 -p38 信号转导	289	[13，18]
AvrA	血清型肠炎沙门氏菌（*S. enterica*）	乙酰转移酶、蛋白酶	抑制 MAPK-JNK信号转导和果蝇对革兰氏阴性菌的防御；抑制细胞凋亡，促进细胞增殖	288	[13，19]
AopP	杀鲑气单胞菌（*A. salmonicida*）	乙酰转移酶	抑制 NF-κB 信号传导，促进细胞凋亡	299	[20-21]
HopZ1a	丁香假单胞菌A2变种（*P. syringae* pv. *syringae A2*）	乙酰转移酶、蛋白酶	诱导拟南芥、大豆、水稻、芝麻等植物的超敏反应	369	[22-23]
PopP2	青枯雷尔氏菌（*R. solanacearum*）	乙酰转移酶	诱导拟南芥超敏反应，抑制基础防御	488	[24-25]
HopZ2	丁香疫霉致病变种大豆属（*P. syringae* pv. *glycinea*）	乙酰转移酶、蛋白酶	拟南芥中诱导较弱的超敏反应，提高假单胞菌的毒力效应	362	[26-27]
HopZ3	丁香假单胞菌B728a变种（*P. syringae* pv. syringae B728a）	乙酰转移酶、蛋白酶	诱导烟草和菜豆的超敏反应，提高拟南芥中丁香假单胞菌的毒力	411	[28-29]
HopZ4	丁香假单胞菌黄瓜角斑病菌（*P. syringae* pv. Lachrymans）	乙酰转移酶	抑制蛋白酶活性	335	[30]
XopJ	黄单胞菌（*Xanthomonas euvesicatoria*）	蛋白酶	诱导本氏烟的超敏反应，抑制蛋白酶体活性	359	[31]
AvrBsT	黄单胞菌（*Xanthomonas euvesicatoria*）	乙酰转移酶、蛋白酶	诱导辣椒的超敏反应，改变靶蛋白在微管上定位模式	350	[32-33]
AvrRxv	黄单胞菌（*Xanthomonas euvesicatoria*）	乙酰转移酶、蛋白酶	诱导菜豆、大豆、豇豆、苜蓿等的超敏反应	355	[34]
Y4lO	根瘤菌属（*Rhizobium*）	乙酰转移酶	减弱宿主信号通路，促进共生体分化	260	[35]

化，但并非所有成员均严格遵守乙酰-酶中间体绝对必要的模型，也可能存在其他调控因素。

1.2.2　真核辅助因子IP_6介导的变构激活

YopJ家族乙酰转移酶的另一个显著特征是其功能严格依赖于真核宿主细胞特有的辅助因子—IP_6[42-43]。这些效应物在细菌细胞内处于失活状态，因为细菌天然缺乏IP_6。效应物一旦通过T3SS注入真核宿主细胞内，即与IP_6结合，从而被激活[43]。IP_6在真核生物中广泛存在，但在原核生物中缺失[44]，且激活作用具有高度特异性：肌醇环上缺少任一个磷酸基团的衍生物，如肌醇五磷酸（inositol pentaphosphate，IP_5）、肌醇三磷酸（inositol-1，4，5-triphosphosate，IP_3），或用硫酸根替代磷酸基团，均无法激活YopJ活性[44]。IP_6通过改变其底物蛋白的结构和/或表面电荷拓扑来调节底物蛋白活性，结合位点通常位于催化和调节结构域的界面，由带正电荷的His、Lys和Arg残基构成[43]。IP_6不仅调控配体AcCoA结合，还异构调控YopJ家族底物蛋白结合[15]。例如，在结构已经解析的HopZ1a中，IP_6结合到其楔形调控结构域的特定位点（S349、S351区域附近），诱导构象重排[40]。这种重排会导致在催化结构域附近形成AcCoA的结合口袋[45]，从而促进AcCoA有效结合并优化催化中心的微环境。而解析的单独的PopP2结构与IP_6结合的PopP2结构对比发现，IP_6与PopP2结合后除了诱导调节结构域的稳定性，还诱导底物识别α螺旋构象转变位到β折叠，从而调控PopP2与底物的相互作用[15]。因此，IP_6主要通过

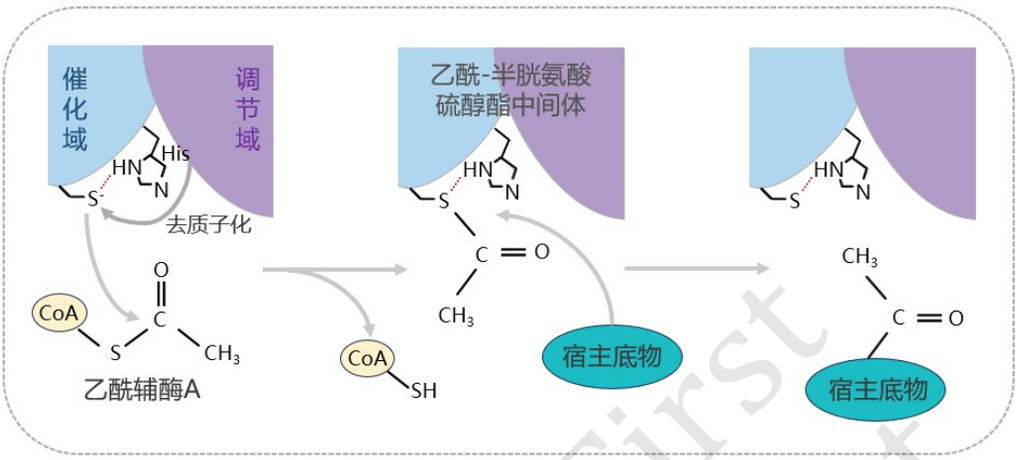


Fig. 1　Acetylation modification of YopJ family effectors

图1　YopJ家族效应物乙酰化修饰过程图

调节结构域（蓝色），催化结构域（紫色）YopJ家族的乙酰化修饰催化循环起始于邻近组氨酸对半胱氨酸的激活并分为三个阶段：首先，活化的半胱氨酸亲核攻击乙酰辅酶A（AcCoA），形成共价的乙酰-酶中间体并释放辅酶A（CoA）；随后，宿主底物蛋白上的丝氨酸、苏氨酸或赖氨酸残基亲核攻击该中间体；最后将乙酰基团转移至底物，完成翻译后修饰。

变构调节机制激活YopJ效应物，使其从失活状态转变为具有催化活性的构象。这种IP_6依赖的变构激活机制并非YopJ家族独有，也存在于其他细菌毒力因子中（如霍乱弧菌的RTX毒素[46]和艰难梭菌的毒素B[47]）。

1.2.3　靶向宿主免疫相关激酶

凭借YopJ家族效应物在进化上的保守性和独特的酶活性，其在抑制动植物宿主免疫中的关键靶标已被广泛研究，其中免疫信号激酶是其最主要的作用对象。在动物宿主中，耶尔森氏菌YopJ通过乙酰化MAPK激酶通路中的成员，如MAPK激酶（MAP kinase kinase，MKKs）以及NF-κB通路的关键激活因子IKKβ（IKK复合物的催化亚基），有效抑制MAPK和NF-κB信号通路的激活，从而阻断炎症因子产生的核心防御反应[14, 16]。YopJ还能诱导巨噬细胞凋亡，此过程可能涉及Toll样受体2（Toll-like receptor 2，TLR2）和p38 MAPK通路[48]。作为激活MAPK和NF-κB通路的上游枢纽，MAPKKK转化生长因子激活激酶1（MAPKKK transforming growth factor activated kinase 1，TAK1）也被认为是YopJ家族的潜在乙酰化作用靶点，其失活能够导致多条下游通路的广泛抑制[49]。即使在动物致病菌的YopJ中，其靶点都来自相同的激酶家族，YopJ也可以区分这些激酶以特异性地抑制不同的信号通路：例如，杀鲑气单胞菌的AopP抑制NF-κB信号通路，但不影响MAPK通路[20]；副溶血性弧菌的VopA则乙酰化并抑制MAPK中的c-Jun氨基端激酶（c-Jun N-terminal kinase，JNK）和p38激酶[50]；而沙门氏菌的AvrA能够同时抑制MAPK通路和NF-κB的激活[51]。

在植物宿主中，植物致病菌的YopJ效应物（如HopZ1a和HopZ3）主要通过乙酰化植物免疫相关激酶来干扰PTI和ETI防御层级[52-53]。HopZ1a的作用尤为典型，它能够乙酰化HopZ激活的抗病蛋白1（HopZ-activated resistance 1，ZAR1）共表达相关激酶1（HopZ-ETI-deficient 1，ZED1），从而触发ETI反应，如导致ZAR1激活[54]，同时也能抑制PTI反应相关激酶，阻碍细胞壁强化和防御相关分子的分泌。此外，HopZ1a还可乙酰化受体样细胞质激酶（receptor like cytoplasmic kinases，RLCKs）家族成员（如PBS1样激酶（PBS1-like kinase，PBL）），被乙酰化的PBL能与ZED1和抗病蛋白（resistance protein，R蛋白）ZAR1形成激活免疫反应的ZAR1/ZED1/PBL三元复合物，这是ETI发生的重要机制[55]。研究还表明，除ZED1外，其他激酶（如ZED1-D1抑制因子（suppressor of ZED1-D1，SZE1）和ZED1-D2抑制因子（suppressor of ZED1-D2，SZE2））也可能参与HopZ1a介导的复杂免疫调控网络[56]。

2　YopJ家族效应物相应结构研究进展

2.1　丁香假单胞菌HopZ1a

丁香假单胞菌通过III型分泌系统向植物宿主细胞内递送20~30种不同的效应蛋白，其中，HopZ效应物可分类为HopZ1（包含HopZ1a、HopZ1b和HopZ1c三种等位基因形式）、HopZ2、HopZ3及HopZ4、HopZ5等亚型。在HopZ1亚型中，HopZ1a在序列和功能上与祖先HopZ等位基因最为相似，能够被拟南芥中的ZAR1特异性识别，从而触发ETI反应[57]。相比之下，HopZ1b仅被ZAR1弱识别，而HopZ1c在拟南芥中则不被识别[58]。

HopZ1a是目前YopJ家族中结构生物学研究较为深入的成员之一，Zhang等[59]成功解析了该蛋白质在结合IP_6状态下的晶体结构（分辨率为2.0 Å），以及其与IP_6和CoA形成的三元复合物的晶体结构（分辨率为3.4 Å）[59]。这些结构证实HopZ1a是一种结构新颖的乙酰转移酶，其与催化核心结构域半胱氨酸蛋白酶的CE家族具有相似性。在分子机制层面，HopZ1a的功能严格依赖于IP_6的变构激活：IP_6结合诱导HopZ1a发生显著的构象变化，使其从一种结构柔性较高、相对无序的状态，转变为更加紧凑、构象有序且蛋白酶抗性增强的状态。这种IP_6介导构象重排对HopZ1a有效结合CoA至关重要，在没有IP_6存在的情况下，观测不到HopZ1a与CoA的结合[59]。

图2a展示了HopZ1a的结构域组成（调节域黄色，催化域绿色），以及其结合在各自口袋中的IP_6和CoA配体（棍棒模型）。图2b则详细标注了蛋白链的走向和所有二级结构元件（α螺旋标记为A~N，β折叠标记为1~8），呈现了HopZ1a完整的二级结构组织拓扑图。在已解析的HopZ1a-IP_6-CoA复合晶体结构中（图2a），可以清晰地观察到CoA分子嵌入在一个横跨调节域（黄色）和催化结构域（绿色）的表面凹槽中，此外，IP_6和CoA结合位点在空间上彼此远离。HopZ1a包含14个α螺旋和8个β链，折叠成两个紧密排列的结构域。催化结构域由6条β折叠组成，并由一侧的αC、αF、αG和αJ以及另一侧的αD、αE、αH和αI链包围（图2b）。

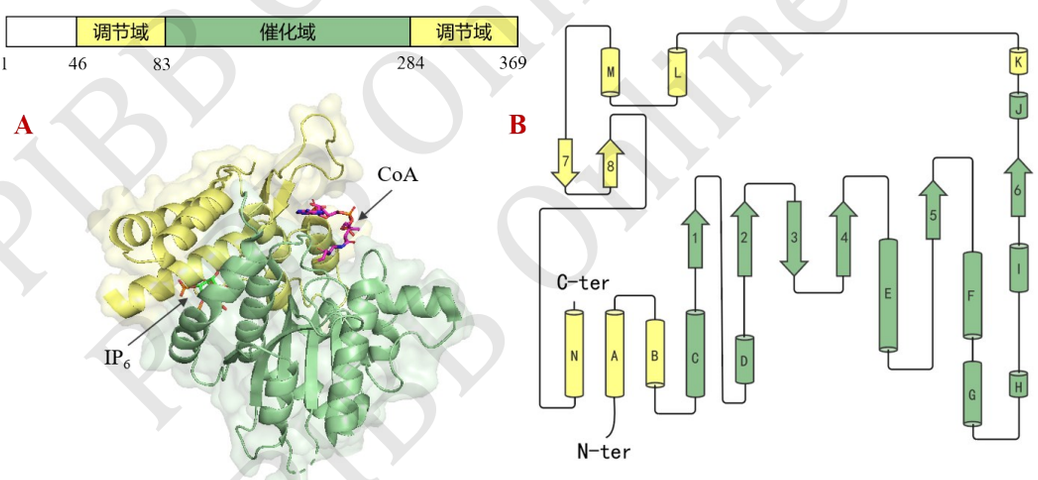


Fig.2　Structural diagram of HopZ1a protein

图2　HopZ1a蛋白结构示意图

调节结构域（黄色），催化结构域（绿色）IP_6：肌醇六磷酸（inositol hexakisphosphate）；CoA：辅酶A。

2.2　青枯雷尔氏菌PopP2

青枯雷尔氏菌是引起青枯病的重要致病菌，可侵染包括马铃薯、辣椒和番茄等在内的约200种植物宿主，是危害最严重的细菌性植物致病菌之一。该致病菌基因组编码多达80种推定的T3SS效应蛋白，在侵染细胞中，可向植物递送60~90个效应物。其中包含5种YopJ家族的效应物（PopP1、PopP2、PopP3、RipAE和RipJ），但仅有PopP2被证实具有毒力功能[25]。

对PopP2的研究表明，其能够发生自乙酰化，关键位点在其催化赖氨酸残基上[25]。抗青枯菌1号-R蛋白（resistance to *Ralstonia solanacearum* 1-

R，RRS1-R）是一种具有特殊细胞核定位的R蛋白，其C端整合了一个转录因子结构域WRKY，该结构域具有DNA结合功能[60]。PopP2的作用机制与RRS1-R密切相关，通过乙酰化RRS1-R的WRKY结构域，抑制其DNA结合活性。这种乙酰化修饰是RRS1-R直接识别PopP2的信号，进而触发其配备R蛋白抗丁香假单胞菌蛋白4（resistance to *Pseudomonas syringae* 4，RPS4）共同介导的免疫反应的关键步骤[61]。

目前，对PopP2的结构研究取得了重要进展，Zhang等[41]于2017年成功解析出PopP2与IP6、CoA以及RRS1-R的WRKY结构域形成的复合物晶体结构（图3）。WRKY结构域的核心是一个由扭曲的β折叠片形成的螺旋桨结构，其保守的WRKYGQK基序位于β链的边缘[15]，这种结构能够特异性插入DNA双螺旋的大沟中，其保守序列上的正电荷残基与DNA骨架的负电荷磷酸基团发生相互作用，从而实现DNA的结合[41, 62]。从图3可以看出，与RRS1-R的WRKY结构域结合前后，PopP2自身并未发生显著的构象变化。PopP2和IP_6、AcCoA结合口袋位于调节结构域和催化核心的界面处（图3）。研究证明，与HopZ1a的作用机制相似，IP_6能通过变构调节增强PopP2与AcCoA的结合能力，从而提升PopP2对RRS1-RWRKY结构域的乙酰化活性。此外，Kim等[63]通过免疫印迹分析等证实了PopP2靶向一组特定的WRKY蛋白，进一步证实了其与宿主R蛋白的物理结合[56, 63]。

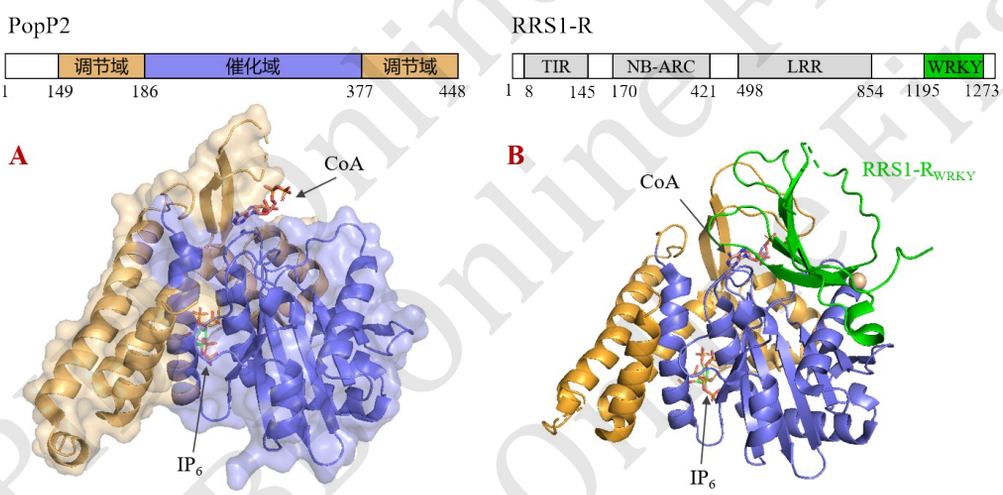


Fig.3　Structural diagram of PopP2 protein

图3　PopP2蛋白结构示意图

（a）PopP2的调节结构域（黄色）和催化结构域（紫色）；（b）WRKY蛋白结合域（绿色）。TIR：Toll/白介素-1受体（Toll/interleukin-1 receptor domain）；NB：核苷酸结合结构域（nucleotide-binding domain）；ARC：Apaf-1/R蛋白/CED-4同源结构域（Apaf-1，resistance protein，and CED-4 domain）；LRR：富含亮氨酸的重复序列（leucine-rich repeat）；RRS1-R：抗青枯菌1号-R蛋白（resistance to *Ralstonia solanacearum* 1-R）；IP_6：肌醇六磷酸（inositol hexakisphosphate）；CoA：辅酶A（coenzyme A）。

2.3　肠炎沙门氏菌AvrA

沙门氏菌属（*Salmonella* spp.）的YopJ家族效应物AvrA存在于鼠伤寒（*S. Typhimurium*）和肠炎（*S. Enteritidis*）在内的多种血清型中，该效应物在沙门氏菌感染过程中发挥重要作用，协助细菌在哺乳动物宿主的肠道上皮细胞和免疫细胞内定殖与存活，是该菌引发急性肠胃炎的关键毒力因子之一[64]。

鼠伤寒沙门氏菌SL1344菌株的AvrA亮氨酸残基（L140）缺失突变体$AvrA^{\Delta L140}$与AvrA具有相似的结构和生物物理特性，包括结合IP_6和自乙酰化的能力[51]。并且，$AvrA^{\Delta L140}$表现出显著更高的热稳定性。由于AvrA不单独结晶或在IP_6和CoA配体存在下结晶，Labriola等[65]于2018年成功解析出了野生型$AvrA^{\Delta L140}$的晶体结构（分辨率为3.4 Å），这是首个获得解析的来源于动物致病菌的YopJ家族效应物结构。

图4a展示了$AvrA^{\Delta L140}$的晶体结构，其中调节

结构域以粉色表示，催化结构域以紫色表示，同时展示了其配体结合口袋中的IP_6和CoA分子（棍棒模型），该蛋白质的N端残基（1~46）和C端残基（219-287）为调节域，均由8个α螺旋和1个β发夹组成，共同形成一个楔形结构。中间残基（46~219）形成$AvrA^{\Delta L140}$的催化结构域，由一个中央的5个α螺旋链混合β折叠组成。图4b则详细标注了蛋白质链的走向和二级结构元件（螺旋与折叠），呈现了$AvrA^{\Delta L140}$二级结构组织拓扑图，β链用数字标注，α螺旋用字母标注。

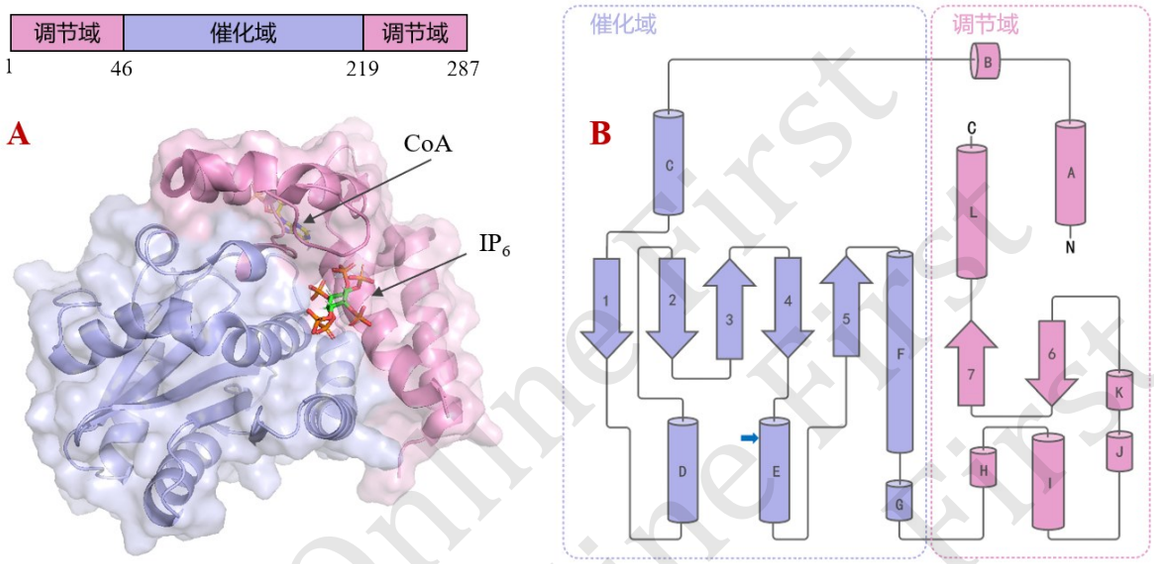


Fig.4　Structural diagram of $AvrA^{\Delta L140}$ protein

图4　$AvrA^{\Delta L140}$蛋白结构示意图

（a）$AvrA^{\Delta L140}$的调节结构域（粉色）和催化结构域（紫色）；（b）$AvrA^{\Delta L140}$的组织拓扑图。IP_6：肌醇六磷酸（inositol hexakisphosphate）；CoA：辅酶A（coenzyme A）。

2.4　YopJ家族乙酰转移酶的结构和序列比较

本文进一步对3个来源于不同致病菌的YopJ家族效应物（$AvrA^{\Delta L140}$、HopZ1a和PopP2）的结构进行了比较，以揭示其显著的共性特征。三者均包含1个核心的CE催化结构域，以及1个由蛋白质N端和C端片段折叠构成的调节结构域。在三级结构中，调节结构域的片段汇聚并紧密贴合于催化结构域的一侧，与IP_6和AcCoA的结合模式高度保守。具体来说，IP_6结合在调节结构域与催化结构域的交界区域，其带负电荷的磷酸基团与来自2个结构域的正电荷残基发生相互作用[41]。这种IP_6结合诱导的构象变化是YopJ家族效应物激活的关键步骤，为AcCoA与宿主底物的结合创造了必要的结构条件[59]。另一方面，AcCoA结合在IP_6结合口袋另一侧，同样位于调节结构域与催化结构域的交界处，距离催化三联体大约20 Å。底物则与催化结构域中的VR（由β4-β5链之间的螺旋构成）发生相互作用。值得注意的是，在PopP2与其底物RRSI-R WRKY结构域的复合结构中，该VR螺旋的结合使得WRKY能够将待乙酰化的赖氨酸的氨基精确定位在接近催化性半胱氨酸的位置，从而保证了乙酰基的高效转移[41]。

尽管存在上述核心结构和结合模式的保守性，通过DNAMAN软件对$AvrA^{\Delta L140}$、HopZ1a和PopP2的氨基酸序列进行比对，结果筛选得到三者之间表现出4个显著的序列和结构变异区域（图5）：位点1位于β2和β3之间的N端，位点2位于螺旋αF和αG之间的C端，$AvrA^{\Delta L140}$的上述两个位点均较短；位点3涉及与活性位点相邻的螺旋（αE螺旋），位点4是该螺旋在催化结构域上相对的区域（αG-αF环），该区域在蛋白质中分别具有改变构象和可变的二级结构元件。这些变异位点可能反映了不同效应物在其特定宿主环境和靶标分子过程中的进化分化和功能特化。

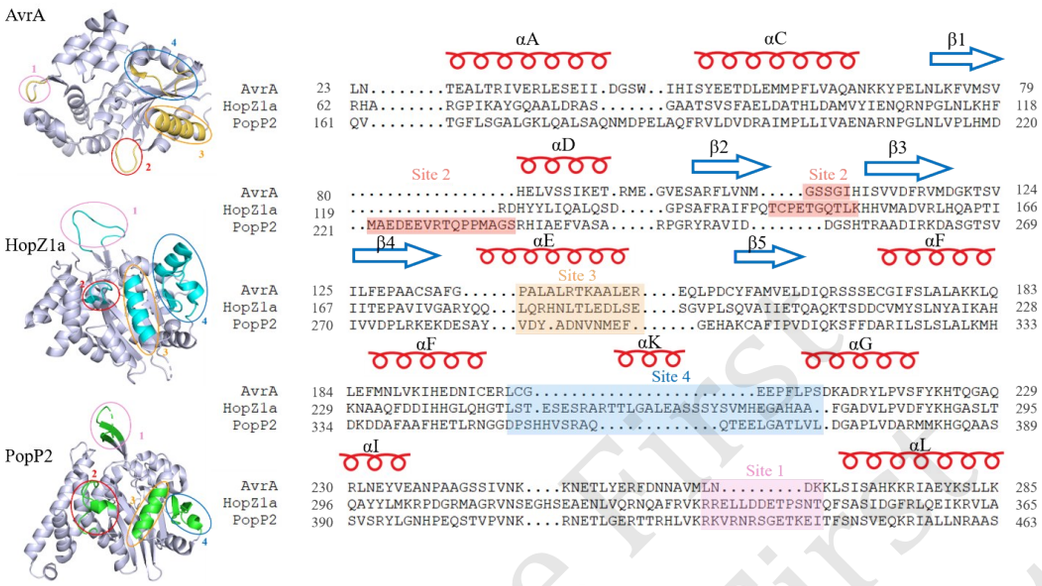


Fig.5　Comparison of structures and sequences of AvrA$^{\triangle L140}$, HopZ1a and PopP2 acetyltransferases

图5　AvrA$^{\Delta L140}$，HopZ1a，PopP2乙酰转移酶的结构和序列的比较

左图：AvrA$^{\Delta L140}$、HopZ1a和PopP2的结构，其中4个圈出的区域显示它们之间的显著结构偏差；右图：YopJ乙酰转移酶的序列比对。螺旋代表α螺旋结构；箭头代表β折叠结构；Site1-4分别为4个显著差异位点。

3　YopJ家族效应物的功能

YopJ家族效应物在动植物宿主中的免疫抑制策略既展现出机制上的保守性特征，又呈现出显著的宿主适应性差异。在保守性方面，二者均依赖于IP_6介导的变构激活和“乒乓”催化机制，通过乙酰化修饰关键免疫信号分子（如激酶）来干扰宿主防御。然而，在作用靶标与免疫通路上二者存在显著差异：动物宿主中，YopJ效应物主要靶向MAPK和NF-κB信号通路中的核心激酶（如MKKs、IKKβ、TAK1），抑制炎症因子产生并促进巨噬细胞凋亡，破坏宿主的炎症反应网络；植物宿主中，YopJ效应物则更靶向于乙酰化假激酶（如ZED1）、微管蛋白及核苷酸结合结构域和富含亮氨酸重复序列蛋白（nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat-containing protein，NLR）免疫受体复合物组分，以干扰PTI和ETI，甚至触发超敏反应（hypersensitive response，HR）实现局部细胞死亡。此外，免疫响应层面也存在差异：动物宿主依赖于炎症反应和细胞凋亡机制实现防御调控，而植物则通过局部细胞程序性死亡和气孔关闭等物理屏障重建策略构建防御体系。这些分化特征反映了YopJ家族在进化过程中为适应不同宿主免疫系统所发展的功能特化路径，同时也揭示了细菌效应蛋白在跨界致病中的可塑性与多样性。

3.1　动物致病菌YopJ家族效应物抑制免疫激活的信号通路

动物致病菌的YopJ效应物包含耶尔森氏菌属YopJ、副溶血性弧菌VopA、肠炎沙门氏菌AvrA、杀鲑气单胞菌AopP等（表1）。动物致病菌的YopJ效应物能够作用于MAPK和NF-κB信号转导通路，从而阻断动物先天免疫激活的两条关键路径。MAPK级联反应在真核生物中非常保守，通常分为3种激酶依次激活：MAPK激酶激酶（MAP kinase kinase kinase，MAPKKK）、MKK和MAPK。MAPK信号转导路径分别由胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）、p38以及JNK所调控[63]。JNK通路通过激酶MKK4/7发出信号，与细胞分化和凋亡密切相关；ERK通路通过激酶MKK1/2发出信号，在诱导抗炎性细胞因子IL-10中起作用；p38通路通过MKK3/6发出信号，对炎症和适应性免疫应答有重要意义[66]。

NF-κB通路则通常受到抑制蛋白κB（inhibitory protein，IκB）的抑制。当细胞接收到外界刺激时，NF-κB的诱导因子穿过细胞膜，激活胞浆中的IKK（IκB激酶），磷酸化IκBα，而磷酸化的IκB被泛素结合酶识别，并迅速经历泛素化修

饰，被蛋白酶体降解。随着IκBα的降解，原本与之结合的NF-κB得以释放，在胞浆中形成游离状态，游离的NF-κB被转运至细胞核内，与包括细胞因子和趋化因子在内的一系列靶基因启动子区域上的NF-κB结合位点相结合，触发靶基因转录和表达，导致炎症反应的发生[67]。

在来自动物致病菌YopJ效应物家族成员中，如耶尔森氏菌YopJ、沙门氏菌AvrA、杀鲑气单胞菌AopP和副溶血性弧菌VopA，均具有毒力活性并对MAPK和/或NF-κB信号通路有一定影响，起到抑制炎症的作用。然而，不同效应物的靶标有所不同：YopJ能够抑制MAPK和NF-κB通路的所有3个分支；AvrA仅针对MAPK-JNK通路进行抑制；VopA则抑制所有3个MAPK通路，但对NF-κB通路无影响；而AopP则专门靶向NF-κB通路（图5）。

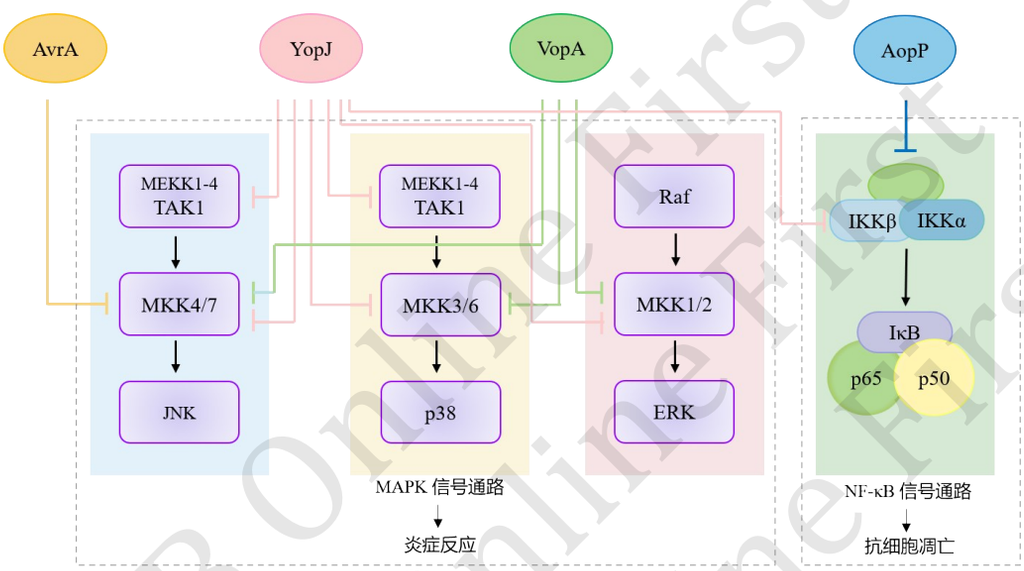


Fig.6　Inhibition of MAPK and NF− κB signaling pathways by YopJ effectors of animal pathogenic bacteria

图6　动物致病菌的YopJ效应物对MAPK和NF−κB信号通路的抑制作用

MEKK、MKK、JNK、p38、Raf、ERK、IKKα、IKKβ、IκB、p50及p65均为信号通路的关键激酶。MAPK：促分裂原活化的蛋白激酶（mitogen activated protein kinase）；NF-κB：核因子κB（nuclear factor kappa B）；MEKK1：丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶1（mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1）；TAK1：MAPKKK转化生长因子激活激酶1（MAPKKK transforming growth factor activated kinase 1）；MKK：MAPK激酶（MAP kinase kinase）；JNK：c-Jun 氨基端激酶（c-Jun N-terminal kinase）；ERK：胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase）；Raf：Raf激酶（rapidly accelerated fibrosarcoma）；IKK：κB抑制蛋白激酶（IκB kinase）；IκB：抑制蛋白κB（inhibitory protein）；p50：核因子κB p50亚基（NF-kappa-B p50 subunit）；p65：核因子κB p65亚基（RELA proto-oncogene，NF-κB subunit）。

3.1.1　YopJ家族效应物抑制MAPK信号通路

肠炎沙门氏菌的AvrA、耶尔森氏菌的YopJ效应物以及副溶血性弧菌的VopA效应物均对MAPK信号通路起抑制作用，但其作用靶点和机制存在差异。

AvrA（肠炎沙门氏菌）通过乙酰化MKK4/7上的苏氨酸残基（T261/T275）特异性抑制JNK信号，苏氨酸残基的磷酸化对其激活至关重要[68]。除了MKK 4/MKK 7之外，AvrA还可以使用p53作为底物并促进其作为转录因子的活性，然而p53上的乙酰化位点尚未确定，AvrA通过乙酰化激活p53的潜在机制仍然未知。在果蝇和小鼠模型中，鼠伤寒沙门氏菌效应蛋白AvrA对特定MKKs具有乙酰转移酶活性，使得AvrA促进感染革兰氏阴性菌的果蝇死亡，而对革兰氏阳性菌感染的果蝇则无影响，这与果蝇对革兰氏阴性菌的抗性依赖于MAPK-JNK途径的观察结果相吻合[69]。AvrA通过靶向c-Jun和JNK通路，稳定紧密连接蛋白ZO-1（tight junction protein ZO-1，TJ蛋白ZO-1[70]）。并且，Beclin-1（自噬的关键分子调节因子）表达的AvrA减少是通过JNK途径实现的，JNK抑制剂消除了AvrA降低的Beclin-1表达量[71]。

YopJ（耶尔森氏菌属）通过乙酰化修饰，阻断宿主细胞内关键的上游激酶TAK1的激活[72]。

作为响应，宿主细胞通过启动细胞死亡途径限制感染，如伴随着白介素-1β（interleukin-1 β，IL-1β）释放的细胞凋亡[73]。它们抑制MAPK信号传导的能力与它们直接作用于与这些途径密切相关的激酶的事实相一致。YopJ结合并乙酰化MKK激酶的激活环内的丝氨酸和苏氨酸残基[74]。在体外实验中，YopJ被证实能特异性地与MKKs，如MKK 1/2/3/4/5/6发生相互作用，但并不与上游的抗病相关MAP激酶激酶激酶亚型a（mitogen-activated protein kinase kinase kinase， resistance-related isoform a，MAPKKK-Ra），以及下游的MAPK成员ERK、JNK和p38发生相互作用。这些结果强烈表明，MKKs是YopJ的直接毒力作用目标。

VopA（副溶血性弧菌）的作用机制类似于YopJ和AvrA，VopA不仅通过阻止MKKs的激活，还通过抑制激活的MKKs的活性，靶向MAPK途径。Trosky等[50]证明，VopA有效地抑制哺乳动物细胞中的MAPK信号通路，但不抑制NF-κB通路，并且当在酵母中表达时，VopA诱导表型生长停滞，也阻断酵母MAPK信号通路。Luo等[75]则验证了VopA抑制果蝇的JNK通路活性和细胞死亡。VopA能够在MKK6上乙酰化4个特定的位点。其中，3个乙酰化残基Ser 207、Lys 210和Thr 211位于激活环中，这表明VopA通过一种与YopJ和AvrA相似的机制来阻断MKK6的激活。

3.1.2 YopJ家族效应物抑制NF-κB信号通路

NF-κB通路在激活炎症反应和抑制细胞凋亡方面扮演着双重角色[75]。YopJ不仅阻断信号转导激酶TAK 1，而且阻断IKK的活化，因此有效地抑制巨噬细胞中的免疫信号转导[76]。YopJ不仅乙酰化IKK的Thr 180残基，还导致IKK对IκB的激酶活性丧失，从而使得IκB保持稳定并抑制了NF-κB信号转导。YopJ通过抑制NF-κB通路，既抑制炎症又诱导受感染巨噬细胞的程序性死亡，进而破坏宿主的吞噬功能。值得注意的是，YopJ在感染初期的1 h内即能导致MAPK信号失活，但对IKK的依赖性活性并无即时影响。这表明在感染初期，YopJ主要将MAPK通路作为抑制炎症的主要靶标；然而在感染后期，YopJ则通过抑制NF-κB途径来诱导免疫细胞凋亡[77]。YopJ乙酰化促分裂原活化的蛋白激酶激酶3（mitogen-activated protein kinase kinase 3，MKK3）上的丝氨酸和苏氨酸残基、TAK1和某些下游MAPK激酶，导致它们失活[78-79]。Nataraj等[77]发现，YopJ在果蝇宿主中，能够靶向dTAK1激酶的Ser或Thr残基，进而抑制该激酶，阻断果蝇NF-κB分支的下游信号转导。有研究证明，YopJ的C172A突变体通过降低其Ser和Thr乙酰化活性来减弱YopJ对MAPK和NF-κB信号通路的抑制[80]。并且，Chan等[81]随后证明，$YopJ^{\Delta C172A}$突变体不仅限制TAK1/IKK的信号转导，而且增强caspase-11介导的防御驱动。

鱼类致病菌杀鲑气单胞菌的效应蛋白AopP，通过阻断转录因子p65的核易位来抑制NF-κB信号通路，但对MAPK通路下游的JNK与ERK激酶无影响[82]。AopP对NF-κB通路的抑制作用与AopP对哺乳动物细胞的强促凋亡作用一致。Jones等[21]表明，当AopP在培养的哺乳动物巨噬细胞或上皮细胞中表达，或在果蝇黑腹血细胞中异位表达时，具有强大的促凋亡活性。尽管AopP的乙酰转移酶活性尚未被检测，但其与YopJ、AvrA和VopA的高度序列相似性以及毒性功能对保守的催化三联体的需要使得AopP可能也作为激酶抑制剂阻断免疫信号通路。

3.2 植物致病菌YopJ家族效应物通过多种机制促进细菌感染

植物致病菌的YopJ效应物包含丁香假单胞菌HopZ1a、HopZ2、HopZ3、HopZ4，青枯雷尔氏菌PopP2、黄单胞菌XopJ、AvrBsT、AvrRxv及根瘤菌属Y4lO等（表1）。

植物天然免疫系统包含彼此相互关联的两个层面，即PTI和ETI[43]。PTI是由病原物相关分子模式（pathogen-associated molecular pattern，PAMP）所诱发的植物免疫反应[83]。例如，鞭毛蛋白（构成细菌鞭毛的结构成分）和延伸因子热不稳定蛋白（elongation factor thermo unstable，Ef-Tu）（蛋白质翻译机器的组成部分之一），能够诱导植物PTI的细菌PAMPs。PAMP被位于植物细胞表面的受体识别后，将免疫信号通过胞质类受体激酶BIK1（botrytis-induced kinase 1）、MAPK级联、钙依赖性蛋白激酶（calcium-dependent protein kinase，CDPK）等向下游传递，诱导活性氧类（reactive oxygen species，ROS）的爆发、气孔的关闭、免疫基因的表达等，从而抑制病原微生物的生长[84-85]。

宿主细胞识别PAMPs并触发PTI。为了成功侵染并在宿主组织中繁殖，植物病原体必须能够抑制PTI[86-87]。多数细菌和真菌，将毒力因子（如III型效应物）注入宿主体内，以抑制宿主免疫[88]。

为了抵抗致病菌的毒性，植物进化出了更为直

接的第二层免疫机制，即ETI。在这一机制中，某些效应物能够激发防御反应，这种反应往往伴随防御基因的快速转录重编程，抗菌化合物的产生，导致一种称为“HR反应”的程序性局部细胞死亡形式[89]。ETI依赖于R蛋白的免疫受体，这些蛋白质主要由Toll-白介素1受体结构域（Toll-interleukin-1 receptor，TIR）或卷曲螺旋结构域（coiled-coil，CC）组成，这些结构域与核苷酸结合位点-富含亮氨酸的重复序列（nucleotide binding site leucine rich repeats，NBS-LRR）相连[90]。

3.2.1　诱导超敏反应

植物HR反应是植物在遭遇病原细菌入侵时的一种快速、程序性的局部细胞死亡反应，是抗病机制的重要组成部分。植物细胞通过细胞膜上的受体识别病原物表面的特定分子模式（如PAMP）或效应蛋白，从而触发HR反应[91]。

在拟南芥中识别HopZ1a需要一个由典型的CC型NLR蛋白ZAR1和一个受体样细胞质激酶（RLCK）XII-2亚家族的ZED1组成的预复合物[52]。Zhang等[59]证明，丁香假单胞菌效应物HopZ1a乙酰化ZED1，进而激活ZAR1，触发拟南芥的HR超敏反应（图7）。Rufián等[92]证明，HopZ1a的K289R突变体在其毒力和无毒力活动方面受到一定程度的损害，但仍然能够触发防御反应诱导HR反应。然而，HopZ1a的某些突变体（如S349和S351缺失突变体）毒力功能下降，且不能诱导HR反应[40]。在大豆中，HopZ1a可以在具有完整的肉豆蔻酰化序列和催化性Cys的条件下诱导HR。HopZ1a的识别依赖于其催化性Cys残基（Cys 216）以及膜定位所需的共有肉豆蔻酰化位点（Gly 2）[93]。HopZ1b在拟南芥中仅被微弱识别，并在约25%的叶中引起HR，且不与ZAR1结合[94]。Jayaraman等[95]证明，HopZ5在本氏烟草和拟南芥的Ct-1品种中，能够引发HR反应，导致细胞死亡，而在拟南芥的Col-0和Ws-2品种中，HopZ5不能触发HR反应。

青枯雷尔氏菌效应物PopP2在拟南芥中触发HR，并且识别依赖于R蛋白对RRS1-R的抗性[96]。Kim等[97]证明，黄单胞菌效应物AvrBsT在辣椒叶片中诱导了HR样细胞死亡，但在番茄叶片中并未有所表征。后有研究证明，黄单胞菌效应物XopJ翻译后修饰过程定位于质膜上，引发本氏烟草和克利夫兰烟草中的HR反应[98]。

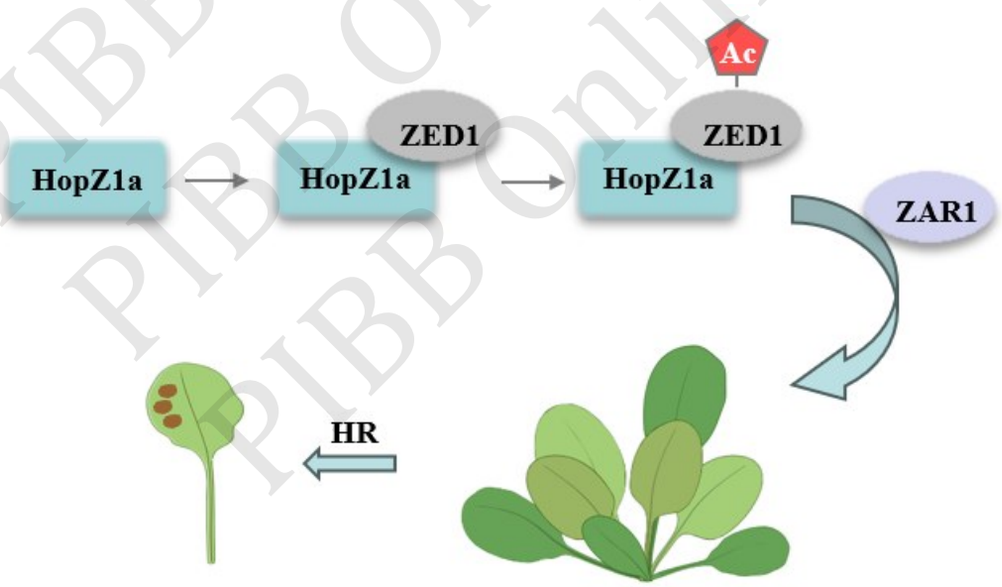


Fig.7　HopZ1a effector proteins trigger HR responses in Arabidopsis

图7　拟南芥中HopZ1a效应蛋白触发HR反应

丁香假单胞菌YopJ家族效应物HopZ1a乙酰化假激酶ZED1，进而激活ZAR1，触发拟南芥的HR超敏反应。ZED1：ZAR1共表达相关激酶1（HopZ-ETI-deficient1，ZED1）；ZAR1：HopZ激活的抗病蛋白1（HopZ-activated resistance 1）；Ac：乙酰基（acetylation）；HR：超敏反应（hypersensitive Response）。

3.2.2　乙酰化微管蛋白

微管（microtubule）是存在于所有真核生物中的细胞骨架成分，由α-和β-微管蛋白聚合构成[99]。微管与细胞维持形态、细胞分裂、胞内运输和分泌等重要的生物学过程密切相关[100]。微管解体一定程度上促进细菌生长，鉴于微管在囊泡运输过程中扮演着至关重要的角色，微管蛋白的破坏导致了植物分泌途径的抑制[101-102]。

有些YopJ家族效应物可通过乙酰化拟南芥中微管蛋白，导致其微管网络解体，抑制植物宿主分泌途径并阻断细胞壁防御。Lee等[103]证明，HopZ1a与微管蛋白和聚合微管相互作用，乙酰化作用显著减少了拟南芥的微管网络，抑制拟南芥细胞壁介导的防御。并且HopZ1a还可能通过调节植物细胞内的信号分子来影响微管网络的稳定性[104]。黄单胞菌效应物AvrBsT在拟南芥中能够影响乙酰化相互作用蛋白-1（acetylated interacting protein-1，ACIP1）在体内与微管网络的共定位，AvrBsT活性导致ACIP1从微管中分离[105]。

3.2.3　乙酰化免疫受体复合物

免疫受体复合物是由植物细胞中的PRR或NLR与其他辅助蛋白共同形成的多蛋白质复合物[106]。它们通过识别PAMPs或效应蛋白，触发植物宿主免疫信号的传递。免疫受体复合物的调控分为正调控和负调控，正调控通过油菜素类固醇不敏感蛋白1相关的激酶1（brassinosteroid insensitive 1-associated kinase 1，BAK1）共受体、灰霉病诱导激酶1（botrytis-induced kinase 1，BIK1）增强信号传递。负调控则由蛋白磷酸酶2C（protein phosphatase 2C，PP2C）、泛素化酶植物U-box蛋白（plant U-box proteins，PUBs）等防止过度免疫反应。效应蛋白可通过乙酰化、磷酸酶活性或蛋白降解等方式破坏复合物功能[107]。

丁香假单胞菌B728a变种（*Psy*B728a）是一种豆类病原体，可以侵染拟南芥和番茄植株至中期而不引起明显的疾病症状[108]，Lee等[109]证明其效应物HopZ3能够修饰植物免疫复合物的组分，在拟南芥中乙酰化宿主抗丁香假单胞菌斑点致病变种1蛋白（resistance to *Pseudomonas syringae* pv. Maculicola 1，RPM1）复合物的多个组分，如RPM1相互作用蛋白4（RPM1-interacting protein 4，RIN4）或受体相互作用蛋白激酶（receptor-interacting protein kinase，RIPK），Boris等[110]证明，*Psy*B728a的*hopZ3*缺失突变体在非宿主拟南芥中表现出比野生型显著减少的细菌生长数量，且在豆类和烟草宿主中，*hopZ3*缺失突变体的菌株表现出更强的致病性和细菌增殖。Waleryszak等[25]则发现，PopP2靶向磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶活性转运蛋白（phosphoenolpyruvate carboxylase activity transporter，PEAT）复合物的多种成分以干扰其表观遗传调控功能并促进拟南芥感染。

4　总结与展望

YopJ家族作为细菌III型分泌系统效应物的主要成员，广泛分布在植物、动物病原体中，在细菌与宿主互作关系中发挥重要作用。本文系统梳理了YopJ家族效应物的结构特征和功能机制，重点阐释了其乙酰转移酶活性对动植物宿主免疫系统的调控策略。通过对3种已解析结构的代表性成员进行序列和结构比对，揭示了该家族在核心催化架构保守性下的显著变异区域。总体而言，致病菌利用YopJ家族效应物的乙酰转移酶特性，在动物宿主中通过抑制MAPK和NF-κB信号通路，削弱炎症因子的产生并诱导巨噬细胞凋亡；在植物宿主中则通过乙酰化关键靶标（如免疫相关激酶、微管蛋白及免疫受体复合物），破坏PTI和ETI两层防御屏障，从而促进致病菌的定殖与侵染。

4.1　结构与功能的深度解析

高分辨率结构的解析是揭示YopJ家族致病机制的关键，目前仅有三种III型分泌系统YopJ家族的效应蛋白被成功解析，但仍有大部分YopJ家族效应物与宿主靶标的复合构象尚属未解之谜。未来需整合多维度技术：a. 利用X射线自由电子激光技术和微晶电子衍射技术突破传统晶体学限制；b. 结合单颗粒冷冻电镜与时间分辨技术捕捉酶与底物的复合瞬态构象；c. 开发深度学习算法，与Alphafold结合预测未知成员结构。这将为YopJ家族效应物的研究提供更加精细化、多元化的结构基础，深度揭示其乙酰催化机制的共性特征和个性差异。

4.2　宿主靶标分子的全面鉴定

精准地识别YopJ家族效应物在宿主细胞内的靶标分子，是理解其免疫抑制机制的核心环节。目前，对于其在动植物宿主中作用靶标的认知尚存诸多空白。未来研究应运用多组学技术（如互作转录组学、乙酰化修饰组学等）和功能筛选手段（如CRISPR筛选等），系统性地鉴定并验证新型宿主靶标。这将更全面地揭示这些效应物在免疫调控过

程中所扮演的复杂角色及其具体作用机制，并深化对YopJ家族特异性抑制宿主免疫应答的理解。

4.3　靶向抑制剂的开发与应用

靶向致病菌毒力因子（如T3SS效应物）以削弱其致病力，已成为应对耐药性感染的新型策略，为传统抗生素疗法提供了重要的补充或替代路径。目前针对细菌分泌系统及其效应蛋白的抑制剂研究是抗菌药物研发的热点，但聚焦于YopJ家族效应物的靶向抑制剂开发仍处于起步阶段。基于其独特的催化机制（如依赖IP_6变构激活）和关键结构特征（如AcCoA结合口袋），未来研究应针对YopJ家族乙酰转移酶活性进行靶向抑制剂的理性设计与高通量筛选，阻断此类关键毒力因子的结构与功能，为防控相关细菌性疾病提供新的策略。

参 考 文 献

[1] Saijo Y, Loo E P, Yasuda S. Pattern recognition receptors and signaling in plant-microbe interactions. Plant J, 2018, **93**(4): 592-613

[2] Böhm H, Albert I, Fan L, *et al*. Immune receptor complexes at the plant cell surface. Curr Opin Plant Biol, 2014, 20: 47-54

[3] Sun L, Zhang J. Plant cellular messengers mobilized to defend. Cell Host Microbe, 2024, **32**(3): 302-303

[4] Erbs G, Newman M A. The role of lipopolysaccharide and peptidoglycan, two glycosylated bacterial microbe-associated molecular patterns (MAMPs), in plant innate immunity. Mol Plant Pathol, 2012, **13**(1): 95-104

[5] Duscher A A, Vroom M M, Foster J S. Impact of modeled microgravity stress on innate immunity in a beneficial animal-microbe symbiosis. Sci Rep, 2024, **14**(1): 2912

[6] Nie J A, Ding X H, Zhong X R, *et al*. Transcellular regulation of ETI-induced cell death. Trends Plant Sci, 2025, **30**(7): 745-755

[7] Green E R, Mecsas J. Bacterial secretion systems: an overview. Microbiol Spectr, 2016, **4**(1): 10.1128/microbiolspec. VMBF-0012-2015

[8] Kemper L, Hensel A. Campylobacter jejuni: targeting host cells, adhesion, invasion, and survival. Appl Microbiol Biotechnol, 2023, **107**(9): 2725-2754

[9] Zhan L, Ge J, Xia L, *et al*. Reciprocal regulation between bacterial secretion systems and host metabolism: enhancing bacterial intracellular survival capability. Microbiol Res, 2025, **292**: 128025

[10] Asif M, Xie X, Zhao Z. Regulation and inhibition of type III secretion systems in plant pathogenic bacteria. Phytopathol Res, 2025, **7**(1): 28

[11] Lauber E, González-Fuente M, Escouboué M, *et al*. Bacterial host adaptation through sequence and structural variations of a single type *III* effector gene. iScience, 2024, **27**(3): 109224

[12] Orth K. Function of the yersinia effector YopJ. Curr Opin Microbiol, 2002, **5**(1): 38-43

[13] Ma K W, Ma W. YopJ family effectors promote bacterial infection through a unique acetyltransferase activity. Microbiol Mol Biol Rev, 2016, **80**(4): 1011-1027

[14] Orth K, Xu Z, Mudgett M B, *et al*. Disruption of signaling by Yersinia effector YopJ, a ubiquitin-like protein protease. Science, 2000, **290**(5496): 1594-1597

[15] Xia Y, Zou R, Escouboué M, *et al*. Secondary-structure switch regulates the substrate binding of a YopJ family acetyltransferase. Nat Commun, 2021, **12**(1): 5969

[16] Mukherjee S, Keitany G, Li Y, *et al*. Yersinia YopJ acetylates and inhibits kinase activation by blocking phosphorylation. Science, 2006, **312**(5777): 1211-1214

[17] Fromm K, Ortelli M, Boegli A, *et al*. Translocation of YopJ family effector proteins through the VirB/VirD4 T4SS of *Bartonella*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2024, **121**(20): e2310348121

[18] Chu T H, Khairallah C, Shieh J, *et al*. γδ T cell IFNγ production is directly subverted by Yersinia pseudotuberculosis outer protein YopJ in mice and humans. PLoS Pathog, 2021, **17**(12): e1010103

[19] Galán J E. Salmonella Typhimurium and inflammation: a pathogen-centric affair. Nat Rev Microbiol, 2021, **19**(11): 716-725

[20] Fehr D, Casanova C, Liverman A, *et al*. AopP, a type III effector protein of Aeromonas salmonicida, inhibits the NF-kappaB signalling pathway. Microbiology (Reading), 2006, **152**(Pt 9): 2809-2818

[21] Jones R M, Luo L, Moberg K H. Aeromonas salmonicida-secreted protein AopP is a potent inducer of apoptosis in a mammalian and a Drosophila model. Cell Microbiol, 2012, **14**(2): 274-285

[22] Lewis J D, Lee A H, Hassan J A, *et al*. The Arabidopsis ZED1 pseudokinase is required for ZAR1-mediated immunity induced by the Pseudomonas syringae type III effector HopZ1a. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, **110**(46): 18722-18727

[23] Fabien L, Yan L, Nasrin A, *et al*. The effector-triggered immunity landscape of tomato against *Pseudomonas syringae*. Nat Commun, 2024, **15**(1): 5102-5102

[24] Huh S U. PopP2 interacts with PAD4 in an acetyltransferase activity-dependent manner and affects plant immunity. Plant Signal Behav, 2021, **16**(12): 2017631

[25] Monge-Waleryszak L, Girard M, Carcagno M, *et al*. Three ARID proteins involved in chromatin remodeling PEAT complexes are targeted by the Ralstonia solanacearum effector PopP2 and contribute to bacterial wilt disease. Plant J, 2025, **122**(3): e70205

[26] Lewis J D, Wan J, Ford R, *et al*. Quantitative Interactor Screening with next-generation Sequencing (QIS-Seq) identifies Arabidopsis thaliana MLO2 as a target of the Pseudomonas syringae type III effector HopZ2. BMC Genomics, 2012, **13**: 8

[27] Lewis J D, Wilton M, Mott G A, *et al*. Immunomodulation by the Pseudomonas syringae HopZ type III effector family in Arabidopsis. PLoS One, 2014, **9**(12): e116152

[28] Jeleńska J, Lee J, Manning A J, *et al*. Pseudomonas syringae effector HopZ3 suppresses the bacterial AvrPto1-tomato PTO immune complex *via* acetylation. PLoS Pathog, 2021, **17**(11): e1010017

[29] Chakraborty J. In-silico structural analysis of Pseudomonas syringae effector HopZ3 reveals ligand binding activity and virulence function. J Plant Res, 2021, **134**(3): 599-611

[30] Üstün S, König P, Guttman D S, *et al*. HopZ4 from Pseudomonas syringae, a member of the HopZ type III effector family from the YopJ superfamily, inhibits the proteasome in plants. Mol Plant Microbe Interact, 2014, **27**(7): 611-623

[31] Sharma A, Iruegas-Bocardo F, Bibi S, *et al*. Multiple acquisitions of XopJ2 effectors in populations of *Xanthomonas perforans*. Mol Plant Microbe Interact, 2024, **37**(10): 736-747

[32] Szczesny R, Büttner D, Escolar L, *et al*. Suppression of the AvrBs1-specific hypersensitive response by the YopJ effector homolog AvrBsT from Xanthomonas depends on a SNF1-related kinase. New Phytol, 2010, **187**(4): 1058-1074

[33] Choi S, Prokchorchik M, Lee H, *et al*. Direct acetylation of a conserved threonine of RIN4 by the bacterial effector HopZ5 or AvrBsT activates RPM1-dependent immunity in Arabidopsis. Mol Plant, 2021, **14**(11): 1951-1960

[34] Whalen M, Richter T, Zakhareyvich K, *et al*. Identification of a host 14-3-3 protein that interacts with xanthomonas effector AvrRxv. Physiol Mol Plant Pathol, 2008, **72**(1/2/3): 46-55

[35] Yang F J, Cheng L L, Zhang L, *et al*. Y4lO of Rhizobium sp. strain NGR234 is a symbiotic determinant required for symbiosome differentiation. J Bacteriol, 2009, **191**(3): 735-746

[36] Wang C, Ma X. The role of acetylation and deacetylation in cancer metabolism. Clin Transl Med, 2025, **15**(1): e70145

[37] Gaddelapati S C, George S, Moola A, *et al*. N(alpha) -acetyltransferase 40-mediated histone acetylation plays an important role in ecdysone regulation of metamorphosis in the red flour beetle, Tribolium castaneum. Commun Biol, 2024, **7**(1): 521

[38] 李翠玲 . YopJ 的丝氨酸和赖氨酸双乙酰化活性及功能[D]. 济南: 山东大学, 2017
Li C. The Serine and Lysine Double Acetylation Activity and Function of YopJ[D]. Jinan: Shandong University, 2017

[39] Yu Y, Zhao F, Yue Y, *et al*. Lysine acetylation of histone acetyltransferase adaptor protein ADA2 is a mechanism of metabolic control of chromatin modification in plants. Nat Plants, 2024, **10**(3): 439-452

[40] Ma K W, Jiang S, Hawara E, *et al*. Two serine residues in Pseudomonas syringae effector HopZ1a are required for acetyltransferase activity and association with the host co-factor. New Phytol, 2015, **208**(4): 1157-1168

[41] Zhang Z M, Ma K W, Gao L, *et al*. Mechanism of host substrate acetylation by a YopJ family effector. Nat Plants, 2017, **3**: 17115

[42] Rameh L E, York J D, Blind R D. Inositol phosphates dynamically enhance stability, solubility, and catalytic activity of mTOR. J Biol Chem, 2025, **301**(2): 108095

[43] Cummer R, Bhatt G, Finn L M, *et al*. Thiophosphate bioisosteres of inositol hexakisphosphate enhance binding affinity and residence time on bacterial virulence factors. RSC Chem Biol, 2025, **6**(6): 882-890

[44] Bass B L, Ranganathan S. The importance of IP6 for ADAR RNA-editing enzymes and antiviral defense. Proc Natl Acad Sci U S A, 2025, **122**(4): e2425207122

[45] Zheng L, Du Y, Steinchen W, *et al*. Regulation of acetyl-CoA biosynthesis *via* an intertwined acetyl-CoA synthetase/acetyltransferase complex. Nat Commun, 2025, **16**(1): 2557

[46] Chen L, Khan H, Tan L, *et al*. Structural basis of the activation of MARTX cysteine protease domain from Vibrio vulnificus. PLoS One, 2024, **19**(8): e0307512

[47] Cummer R, Grosjean F, Bolteau R, *et al*. Structure-activity relationship of inositol thiophosphate analogs as allosteric activators of *Clostridioides difficile* toxin B. J Med Chem, 2024, **67**(18): 16576-16597

[48] Pandey A K, Sodhi A. Recombinant YopJ induces apoptotic cell death in macrophages through TLR2. Mol Immunol, 2011, **48**(4): 392-398

[49] Wertman R S, Yost W, Herrmann B I, *et al*. Distinct sequential death complexes regulate pyroptosis and IL-1β release in response to *Yersinia* blockade of immune signaling. Sci Adv, 2024, **10**(30): eadl3629

[50] Trosky J E, Mukherjee S, Burdette D L, *et al*. Inhibition of MAPK signaling pathways by VopA from Vibrio parahaemolyticus. J Biol Chem, 2004, **279**(50): 51953-51957

[51] Du F, Galán J E. Selective inhibition of type III secretion activated signaling by the Salmonella effector AvrA. PLoS Pathog, 2009, **5**(9): e1000595

[52] Kim W, Jeon H, Lee H, *et al*. The *Ralstonia pseudosolanacearum* type iii effector RipL delays flowering and promotes susceptibility to *Pseudomonas syringae* in *Arabidopsis thaliana*. Mol Cells, 2023, **46**(11): 710-724

[53] Chhillar H, Nguyen H H, Yeh P M, *et al*. Modular mechanisms of immune priming and growth inhibition mediated by plant effector-triggered immunity. Cell Rep, 2025, **44**(3): 115394

[54] Hu M, Qi J, Bi G, *et al*. Bacterial effectors induce oligomerization of immune receptor ZAR1 *in vivo*. Mol Plant, 2020, **13**(5): 793-801

[55] Diplock N, Baudin M, Xiang X D, *et al*. Molecular dissection of the pseudokinase ZED1 expands effector recognition to the tomato immune receptor ZAR1. Plant Physiol, 2024, **196**(1): 651-666

[56] Liu C, Cui D, Zhao J, *et al*. Two Arabidopsis receptor-like cytoplasmic kinases SZE1 and SZE2 associate with the ZAR1-ZED1 complex and are required for effector-triggered immunity. Mol Plant, 2019, **12**(7): 967-983

[57] Diplock N, Baudin M, Harden L, *et al*. Utilising natural diversity of kinases to rationally engineer interactions with the angiosperm immune receptor ZAR1. Plant Cell Environ, 2023, **46**(7): 2238-2254

[58] Zhou H, Morgan R L, Guttman D S, *et al*. Allelic variants of the *Pseudomonas syringae* type III effector HopZ1 are differentially recognized by plant resistance systems. Mol Plant Microbe Interact, 2009, **22**(2): 176-189

[59] Zhang Z M, Ma K W, Yuan S, *et al*. Structure of a pathogen effector reveals the enzymatic mechanism of a novel acetyltransferase family. Nat Struct Mol Biol, 2016, **23**(9): 847-852

[60] Jacob F, Vernaldi S, Maekawa T. Evolution and conservation of plant NLR functions. Front Immunol, 2013, **4**: 297

[61] De Ryck J, van Damme P, Goormachtig S. From prediction to function: Current practices and challenges towards the functional characterization of type III effectors. Front Microbiol, 2023, **14**: 1113442

[62] Wang J, Lin Y, Yang J, *et al*. Solution structure of the DNA binding domain of Arabidopsis transcription factor WRKY11. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 653: 133-139

[63] Kim H, Kim J, Choi D S, *et al*. Molecular basis for the interference of the Arabidopsis WRKY54-mediated immune response by two sequence-unrelated bacterial effectors. Plant J, 2024, **118**(3): 839-855

[64] Shen Y, Zhou Y, Gong J, *et al*. Genomic investigation of Salmonella enterica Serovar Welikade from a pediatric diarrhea case first time in Shanghai, China. BMC Genomics, 2024, **25**(1): 604

[65] Labriola J M, Zhou Y, Nagar B. Structural analysis of the bacterial effector AvrA identifies a critical helix involved in substrate recognition. Biochemistry, 2018, **57**(33): 4985-4996

[66] Johnson G L, Nakamura K. The c-Jun kinase/stress-activated pathway: regulation, function and role in human disease. Biochim Biophys Acta, 2007, **1773**(8): 1341-1348

[67] Enomoto A, Fukasawa T. JNK signaling dominance in hyperthermia. Cell Stress Chaperones, 2025, **30**(4): 100080

[68] 朱平, 吕均, 薛娟, 等. 肠道病原菌III型分泌系统效应蛋白调控宿主细胞NF-κB和MAPK信号通路的研究进展. 微生物学通报, 2019, **46**(10): 2763-2771
Zhu P, Lü J, Xue J, *et al*. Microbiol China, 2019, **46**(10): 2763-2771

[69] Liao A P, Petrof E O, Kuppireddi S, *et al*. Salmonella type III effector AvrA stabilizes cell tight junctions to inhibit inflammation in intestinal epithelial cells. PLoS One, 2008, **3**(6): e2369

[70] Jones R M, Wu H, Wentworth C, *et al*. Salmonella AvrA coordinates suppression of host immune and apoptotic defenses *via* JNK pathway blockade. Cell Host Microbe, 2008, **3**(4): 233-244

[71] Zhang Y, Wu S, Ma J, *et al*. Bacterial protein AvrA stabilizes intestinal epithelial tight junctions *via* blockage of the C-Jun N-terminal kinase pathway. Tissue Barriers, 2015, **3**(1/2): e972849

[72] Jiao Y, Zhang Y G, Lin Z, *et al*. *Salmonella* enteritidis effector AvrA suppresses autophagy by reducing beclin-1 protein. Front Immunol, 2020, **11**: 686

[73] Exconde P M, Bourne C M, Kulkarni M, *et al*. Inflammatory caspase substrate specificities. mBio, 2024, **15**(7): e0297523

[74] Paquette N, Conlon J, Sweet C, *et al*. Serine/threonine acetylation of TGFβ-activated kinase (TAK1) by Yersinia pestis YopJ inhibits innate immune signaling. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, **109**(31): 12710-12715

[75] Luo L, Matthews J D, Robinson B S, *et al*. *Vibrio parahaemolyticus* VopA is a potent inhibitor of cell migration and apoptosis in the intestinal epithelium of *Drosophila melanogaster*. Infect Immun, 2019, **87**(3): e00669-e00618

[76] Li H Y, Tong L, Zhao Q, *et al*. Natural products targeting the NF-κB signaling pathway: Potential therapeutic drug candidates. Bioorg Med Chem Lett, 2025, **128**: 130319

[77] Nataraj N M, Sillas R G, Herrmann B I, *et al*. Blockade of IKK signaling induces RIPK1-independent apoptosis in human macrophages. PLoS Pathog, 2024, **20**(8): e1012469

[78] L. S. Dolmatova, Phagocyte-Targeted Effects of Yersinia Pseudotuberculosis Proteins and Their Role in Bacterial Colonization of the Liver Gene Expression. 2024, https://doi.org/10.14218/GE.2023.00167.

[79] Zheng Y, Lilo S, Brodsky I E, *et al*. A Yersinia effector with enhanced inhibitory activity on the NF-κB pathway activates the NLRP3/ASC/caspase-1 inflammasome in macrophages. PLoS Pathog, 2011, **7**(4): e1002026

[80] Cao Y, Guan K, He X, *et al*. Yersinia YopJ negatively regulates IRF3-mediated antibacterial response through disruption of STING-mediated cytosolic DNA signaling. Biochim Biophys Acta, 2016, **1863**(12): 3148-3159

[81] Chan F H M, Yeap H W, Liu Z, *et al*. Plasticity of cell death pathways ensures GSDMD activation during *Yersinia pseudotuberculosis* infection. Cell Rep, 2025, **44**(1): 115216

[82] Frey J, Origgi F C. Type III secretion system of aeromonas salmonicida undermining the host's immune response. Front Mar Sci, 2016, **3**: 130

[83] Dracatos P M, Lu J, Sánchez-Martín J, *et al*. Resistance that stacks up: engineering rust and mildew disease control in the cereal crops wheat and barley. Plant Biotechnol J, 2023, **21**(10): 1938-1951

[84] Yu X Q, Niu H Q, Liu C, *et al*. PTI-ETI synergistic signal mechanisms in plant immunity. Plant Biotechnol J, 2024, **22**(8): 2113-2128

[85] Zhang J, Liu H, Li K, *et al*. Detection of reactive oxygen species in plant root immunity. Methods Mol Biol, 2024, 2832: 213-222

[86] Wang Z, Li X, Yao X, *et al*. MYB44 regulates PTI by promoting the expression of EIN2 and MPK3/6 in Arabidopsis. Plant Commun, 2023, **4**(6): 100628

[87] Singh D, Mathur S, Ranjan R. Pattern recognition receptors as potential therapeutic targets for developing immunological engineered plants. Adv Protein Chem Struct Biol, 2024, 140: 525-555

[88] Miao P, Wang H, Wang W, *et al*. A widespread plant defense compound disarms bacterial type III injectisome assembly. Science, 2025, **387**(6737): eads0377

[89] Piau M, Schmitt-Keichinger C. The hypersensitive response to plant viruses. Viruses, 2023, **15**(10): 2000

[90] 李佳, 陶小荣. 植物NLR免疫受体蛋白的结构生物学研究进展. 南京农业大学学报, 2022, **45**(5): 929-937
Li J, Tao X R. J Nanjing Agric Univ, 2022, **45**(5): 929-937

[91] Wu W, Fan G. The role of epigenetics in plant pathogens interactions under the changing environments: a systematic review. Plant Stress, 2025, **15**: 100753

[92] Rufián J S, Lucía A, Macho A P, *et al*. Auto-acetylation on K289 is not essential for HopZ1a-mediated plant defense suppression.

Front Microbiol, 2015, **6**: 684

[93] Lewis J D, Abada W, Ma W, *et al*. The HopZ family of *Pseudomonas syringae* type III effectors require myristoylation for virulence and avirulence functions in *Arabidopsis thaliana*. J Bacteriol, 2008, **190**(8): 2880-2891

[94] Zhang A X W. Preliminary mapping of HopZ1b resistance-associated loci in *Arabidopsis* thaliana via EMS and ecotype screens. University of Toronto (Canada) ProQuest Dissertations & Theses, 2016.

[95] Jayaraman J, Choi S, Prokchorchik M, *et al*. A bacterial acetyltransferase triggers immunity in *Arabidopsis thaliana* independent of hypersensitive response. Sci Rep, 2017, **7**(1): 3557

[96] Landry D, Mila I, Sabbagh Cyrus Raja Rubenstein, *et al*. An NLR integrated domain toolkit to identify plant pathogen effector targets. Plant J, **2023**(5): 1443-1457

[97] Kim N H, Choi H W, Hwang B K. Xanthomonas campestris pv. vesicatoria effector AvrBsT induces cell death in pepper, but suppresses defense responses in tomato. Mol Plant Microbe Interact, 2010, **23**(8): 1069-1082

[98] Timilsina S, Potnis N, Newberry E A, *et al*. Xanthomonas diversity, virulence and plant-pathogen interactions. Nat Rev Microbiol, 2020, **18**(8): 415-427

[99] Zhao W, Shen R, Li H M, *et al*. Podophyllotoxin derivatives-tubulin complex reveals a potential binding site of tubulin polymerization inhibitors in α-tubulin adjacent to colchicine site. Int J Biol Macromol, 2024, **276**(Pt 1): 133678

[100] Xu C, Zhu X, Xu A, *et al*. Construction and validation of co-expression vector for rice alpha tubulin and microtubule associated protein respectively fused with fluorescent proteins. PeerJ, 2024, **12**: e18118

[101] 高囡囡, 鲍岚. 微管蛋白的翻译后修饰及功能研究. 生命科学, 2015, **27**(3): 363-373
Gao N N, Bao L. Chin Bull Life Sci, 2015, **27**(3): 363-373

[102] Kustovskiy Y, Karpov P, Blume Y, *et al*. Ivermectin affects *Arabidopsis thaliana* microtubules through predicted binding site of β-tubulin. Plant Physiol Biochem, 2024, **206**: 108296

[103] Lee A H, Hurley B, Felsensteiner C, *et al*. A bacterial acetyltransferase destroys plant microtubule networks and blocks secretion. PLoS Pathog, 2012, **8**(2): e1002523

[104] Cheong M S, Kirik A, Kim J G, *et al*. AvrBsT acetylates Arabidopsis ACIP1, a protein that associates with microtubules and is required for immunity. PLoS Pathog, 2014, **10**(2): e1003952

[105] Choi S, Prokchorchik M, Lee H, *et al*. Direct acetylation of a conserved threonine of RIN4 by the bacterial effector HopZ5 or AvrBsT activates RPM1-dependent immunity in Arabidopsis. Mol Plant, 2021, **14**(11): 1951-1960

[106] Rufián J S, Rueda-Blanco J, Beuzón C R, *et al*. Suppression of NLR-mediated plant immune detection by bacterial pathogens. J Exp Bot, 2023, **74**(19): 6069-6088

[107] Zhou D, Chen X, Chen X, *et al*. Plant immune receptors interact with hemibiotrophic pathogens to activate plant immunity. Front Microbiol, 2023, **14**: 1252039

[108] Lee J, Teitzel G M, Munkvold K, *et al*. Type III secretion and effectors shape the survival and growth pattern of *Pseudomonas syringae* on leaf surfaces. Plant Physiol, 2012, **158**(4): 1803-1818

[109] Lee J, Manning A J, Wolfgeher D, *et al*. Acetylation of an NB-LRR plant immune-effector complex suppresses immunity. Cell Rep, 2015, **13**(8): 1670-1682

[110] Vinatzer B A, Teitzel G M, Lee M W, *et al*. The type III effector repertoire of *Pseudomonas syringae* pv. syringae B728a and its role in survival and disease on host and non-host plants. Mol Microbiol, 2006, **62**(1): 26-44

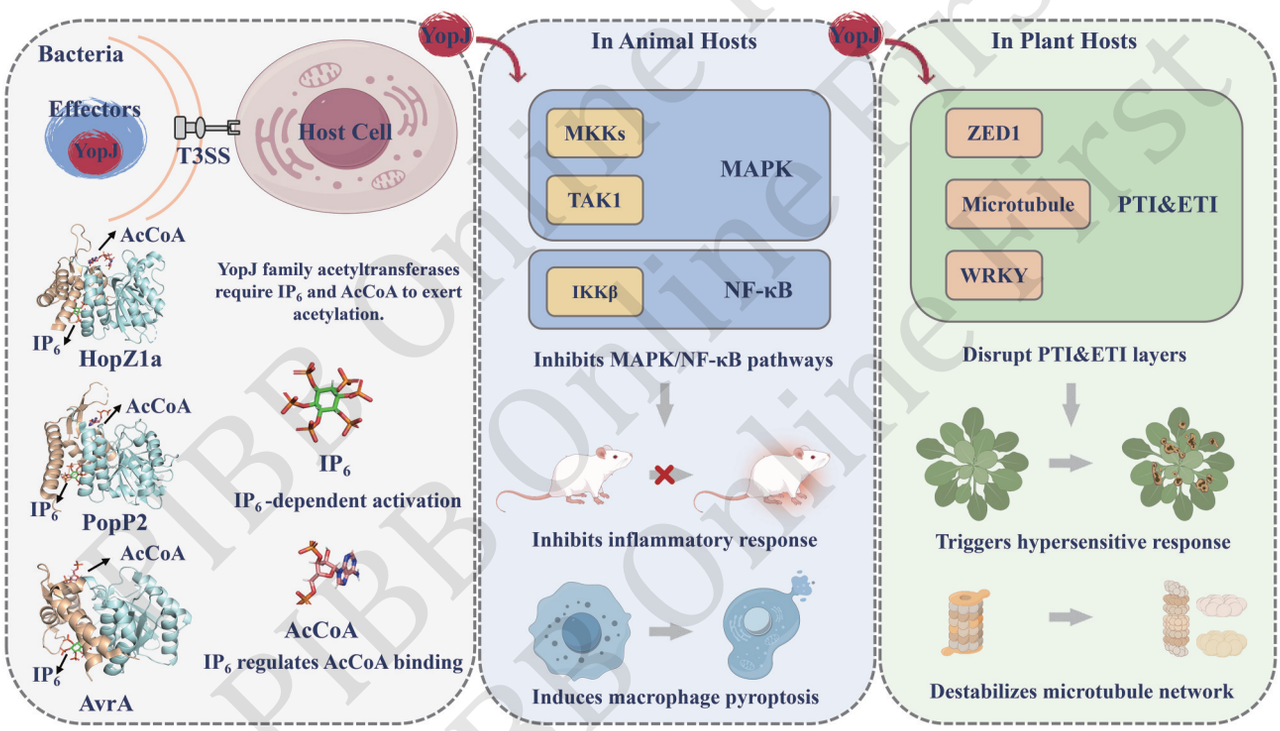
The Structure and Function of The YopJ Family Effectors in The Bacterial Type III Secretion System*

LI Ao-Ning[1,2], LI Wen-Bo[1,2], LU Yu-Ying[1,2], ZHU Min-Hui[1,2], QIN Yu-Long[1,2], ZHAO Yong[1,2)**], ZHANG Zhao-Huan[1,2)**]

([1)]*College of Food Science and Technology, Shanghai Ocean University, Shanghai* 201306, China;

[2)]*International Research Center for Food and Health, Shanghai Ocean University, Shanghai* 201306, China)

Graphical abstract



Abstract　The Type III Secretion System (T3SS) serves as a pivotal virulence apparatus for numerous Gram-negative bacterial pathogens, enabling them to infect both animal and plant hosts. Functioning as a molecular syringe, the T3SS directly translocates bacterial effector proteins from the bacterial cytoplasm into the interior of eukaryotic host cells. These effectors are central weapons that precisely manipulate a wide spectrum of host cellular physiological processes, ranging from cytoskeletal dynamics to immune signaling, to establish a favorable niche for bacterial survival and proliferation. Among the diverse arsenal of T3SS effectors, the YopJ family constitutes a critical group of virulence factors. Members of this family are characterized by a conserved catalytic triad structure—a hallmark of the CE clan of cysteine proteases that has been evolutionarily repurposed to confer acetyltransferase activity. A defining and intriguing feature of these enzymes is their stringent dependence on a host-derived eukaryotic cofactor, inositol hexakisphosphate (IP_6), for allosteric activation. This requirement acts as a sophisticated molecular safeguard, ensuring enzymatic activity only within the appropriate host environment, thereby preventing detrimental effects on the bacterium itself. While seminal studies on individual members such

as Yersinia's YopJ and Salmonella's AvrA have provided deep mechanistic insights, a systematic and integrative understanding of the structure–function relationships across the entire family remains fragmented. Key questions persist regarding how a conserved catalytic core has diverged to recognize distinct host substrates in different kingdoms of life. To address this gap, this article provides a systematic review of the YopJ family, focusing on three interconnected aspects: their structural features, their catalytic mechanism, and their divergent immunosuppressive strategies in animal versus plant hosts. By conducting a comparative analysis of the sequences and resolved three-dimensional structures of three representative members (*e. g*., HopZ1a, PopP2, AvrA), we elucidate regions of significant variation embedded within the conserved core catalytic architecture. These variable regions, often involving surface loops and substrate-binding interfaces, are crucial determinants of target specificity and functional specialization. The functional divergence of this effector family is most apparent when comparing their modes of action in different hosts. In animal hosts, YopJ-family effectors primarily sabotage innate immune signaling pathways. They achieve this by acetylating key serine and threonine residues within the activation loops of critical kinases in the MAPK and NF-κB pathways. This post-translational modification blocks the phosphorylation and subsequent activation of these kinases, leading to potent suppression of inflammatory cytokine production. Conversely, in plant hosts, the strategy broadens to dismantle the two-tiered plant immune system. YopJ homologs target a more diverse set of substrates, including immune-associated receptor-like cytoplasmic kinases (RLCKs), microtubule networks via tubulin acetylation (which disrupts cellular trafficking and signaling), and transcription factors central to defense gene regulation. This multi-target approach effectively suppresses both Pattern-Triggered Immunity (PTI) and Effector-Triggered Immunity (ETI). In conclusion, this synthesis aims to deepen the mechanistic understanding of YopJ family-mediated pathogenesis by integrating structural biology with cellular function across host kingdoms. Elucidating the precise molecular basis for substrate selection—how conserved platforms achieve target diversity—is a major frontier. Furthermore, this knowledge provides a vital theoretical foundation for developing novel anti-virulence strategies. Targeting the conserved IP6-binding pocket or the catalytic acetyltransferase activity itself represents a promising avenue for designing broad-spectrum inhibitors that could disarm this critical family of bacterial effectors, potentially offering new therapeutic approaches against a range of pathogenic bacteria.

Key words type III secretion system, YopJ family effectors, acetyltransferases activity, structure and function
DOI：10.3724/j.pibb.2025.0396 **CSTR**：32369.14.pibb.20250396

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (32372292).

** Corresponding author.
ZHAO Yong. Tel/Fax：86-21-61900768，E-mail：yzhao@shou.edu.cn
ZHANG Zhao-Huan. Tel：86-21-61900503，E-mail：zh-zhang@shou.edu.cn；gongziwuhen@126.com

Received：September 3，2025 Accepted：February 4，2026