



沙门菌效应蛋白对宿主细胞的影响及分子机制

王佐强, 姚玉峰*

上海交通大学医学院, 上海 200025

摘要: 沙门菌(*Salmonella* spp.)作为胞内病原菌, 通过侵入宿主细胞, 导致人类和多种动物感染疾病。在与宿主细胞的长期斗争中, 沙门菌进化出多种机制来逃避宿主的监视与防御, 从而完成侵入并生存增殖的过程。尽管一些效应蛋白靶向的宿主因子已经被发现, 但大多数效应蛋白的靶点尚且未知。本文综述了沙门菌效应蛋白对宿主细胞生理活动的影响, 包括对细胞骨架的变化、炎症应答、胞膜修饰和滤泡的胞内移动现象及其分子机制进行阐述。

关键词: 沙门菌, 效应蛋白, 宿主因子

沙门菌是一种革兰氏阴性病原菌, 能侵入宿主肠道上皮细胞并在胞内生存和增殖, 从而引起一系列的疾病, 包括肠胃炎、腹痛、伤寒症等^[1]。全球每年由于沙门菌感染导致的疾病与死亡正成为重大的公共卫生问题。

沙门菌通过向宿主细胞内分泌多种毒力因子, 来调控宿主细胞的生理活动以利于自身的生存, 这些毒力因子被称为效应蛋白。III型分泌系统(type III secretion system, T3SS)是沙门菌一套特殊的蛋白质分泌系统, 将沙门菌分泌的效应蛋白转运至宿主细胞中^[2]。沙门菌有两套功能不同的III型分泌系统 T3SS1 和 T3SS2, 分别由沙门菌毒力岛 1 和 2 (*Salmonella* pathogenicity island, SPI-1

和 SPI-2)编码^[3], 其中 SPI-1 编码的 T3SS1 在细菌感染初期发挥作用, 启动沙门菌对上皮细胞的侵入^[4];而 SPI-2 编码的 T3SS2 在系统性感染中发挥重要作用^[5], 当细菌进入宿主细胞后, T3SS2 的效应蛋白被转运至细胞内的不同部位, 调控宿主细胞的多种生理状态。除了分泌效应蛋白外, 沙门菌感染细胞后会在胞内形成包含沙门菌的滤泡(*Salmonella*-containing vacuole, SCV), 并在其中增殖^[6]。在沙门菌与宿主细胞的互作过程中, 沙门菌分泌的效应蛋白对宿主细胞内信号转导和生理活动具有广泛的调控作用。首先, 沙门菌利用效应蛋白操纵宿主细胞骨架蛋白, 引起细胞膜的褶皱, 从而促进沙门菌的入侵。侵入宿主内的沙

基金项目: 科技部“973 计划”(2015CB554203)

*通信作者。Tel/Fax: +86-21-64671226; E-mail: yfyao@sjtu.edu.cn

收稿日期: 2017-10-12; 修回日期: 2017-12-22; 网络出版日期: 2018-01-12

门菌分泌效应蛋白抑制炎症反应从而在胞内存活, 并进一步形成 SCV 进行增殖, 此时, 更多的效应蛋白参与 SCV 膜的修饰, 促进 SCV 的成熟并向胞膜移动, 继续感染邻近的细胞。本文即对效应蛋白在胞内的作用进行综述。

1 效应蛋白引起细胞骨架的变化

沙门菌感染过程中, 肌动蛋白细胞骨架的重排是宿主细胞发生的显著变化之一, 并由此促进沙门菌的入侵^[7]。在细胞骨架重排的过程中, Rho GTPase 发挥着重要作用, 其中小分子 Cdc42 和 Rac 常常作为信号传导通路中重要的“分子开关”^[8-9]。SopB 是一种具有肌醇磷酸酶活性的效应蛋白, 经 T3SS1 分泌至宿主细胞内, 激活以 Cdc42 为主的 Rho GTPase 活性, 从而促进宿主细胞膜肌动蛋白的重排^[10]。SopB 也可以通过募集膜联蛋白 A2 来为肌动蛋白的重排提供平台^[11](图 1)。沙门菌通过特异性地靶向 Microfold 细胞从而侵入肠道上皮细胞, SopB 能够诱导滤泡相关的肠上皮细胞发生上皮间质转化, 分化成为 Microfold 细胞, 这一过程依赖于 SopB 引起的 WNT-β-catenin 信号

通路的激活, 并能进一步激活 NF-κB 配体 RANKL 的受体激活因子和受体 RANK^[12]。

SopE 是一种具有鸟苷酸交换因子活性的效应蛋白, 它能够与 SopB 合作发挥功能。SopE 通过激活 RHO GTPase 进而活化下游的 p21-activated kinase (PAK), PAK 磷酸化宿主细胞内的肌球蛋白 MYO6, 使 MYO6 募集到富含肌动蛋白的胞膜上, 这时 SopB 参与其中, 与 MYO6 一起启动 PI3K 信号通路, 在沙门菌侵入位点产生磷脂酰肌醇三磷酸(PIP3), 促进细胞骨架接头蛋白的聚集^[13], 启动细胞骨架的重排。尽管 SopE 与 SopB 功能上有部分重叠, 但其对细胞骨架的重排机制有所不同。一方面, SopE 的鸟苷酸交换因子活性能激活 Rac1 和 Cdc42, 从而募集 WAVE 调控复合体(WAVE regulatory complex, WRC)和神经 Wiskott-Aldrich 综合征蛋白 (neural Wiskott-Aldrich syndrome protein, N-WASP), 激活胞膜上的肌动蛋白相关蛋白 ARP2/3; 另一方面, SopE 通过影响 WASP 家族成核促进因子的聚集和激活(图 1), 引起局部肌动蛋白的多聚化, 并进一步引起胞膜的褶皱, 促进沙门菌的入侵^[14]。

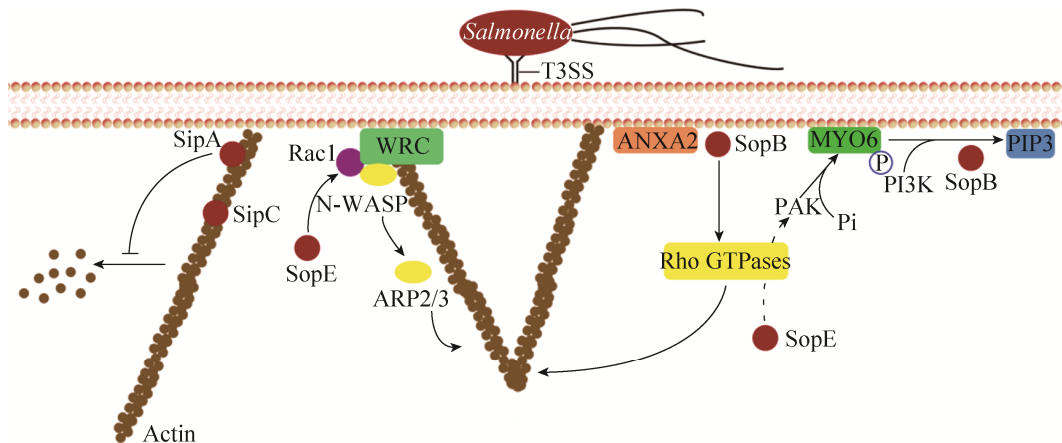


图 1. 沙门菌效应蛋白对宿主细胞骨架的影响

Figure 1. The effects of *Salmonella* effectors on host cytoskeleton.

除了 SopB 和 SopE, SipA 和 SipC 一样可以通过调节细胞骨架促进沙门菌的入侵, 它们直接与 T3SS 插入位点处的肌动蛋白结合从而发挥功能。SipA 抑制肌动蛋白的解聚并能促进肌动蛋白在细菌侵入上皮细胞的位点聚集(图 1); SipC 可能通过与中等纤维蛋白互作进而影响细胞骨架^[15]。为了完成感染宿主细胞的过程, 沙门菌分泌上述多种效应蛋白进入宿主的上皮细胞中, 破坏肌动蛋白细胞骨架, 通过引起胞饮作用促进沙门菌的入侵。

2 效应蛋白影响宿主细胞的炎症反应

除了操纵宿主细胞骨架蛋白引发胞饮之外, 沙门菌还能引起胃肠道内局部的炎症反应, 完成

感染宿主细胞的过程。但是, 作为机体的防御性反应, 炎症反应能使机体代谢增强, 促进抗体的形成, 增强吞噬细胞的吞噬功能, 不利于沙门菌的存活与增殖。因此, 在进入宿主细胞后, 沙门菌能够逆转已经发生重排的细胞骨架, 并分泌效应蛋白抑制机体的炎症反应(图 2)。

胃肠道的局部炎症反应能够增强沙门菌对其他肠道菌群的竞争性, 促进沙门菌的侵入^[16]。大多数 SPI-1 编码的效应蛋白都能通过 MAPK 和 NF- κ B 途径产生促炎细胞因子 IL-8, 引起肠道的炎症反应。宿主细胞受到沙门菌的刺激时, 细胞表面的 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)能识别沙门菌的脂多糖等组分, 进而激活吞噬细胞, 启动对机体内细菌的杀伤, 同时也能激活炎症相关

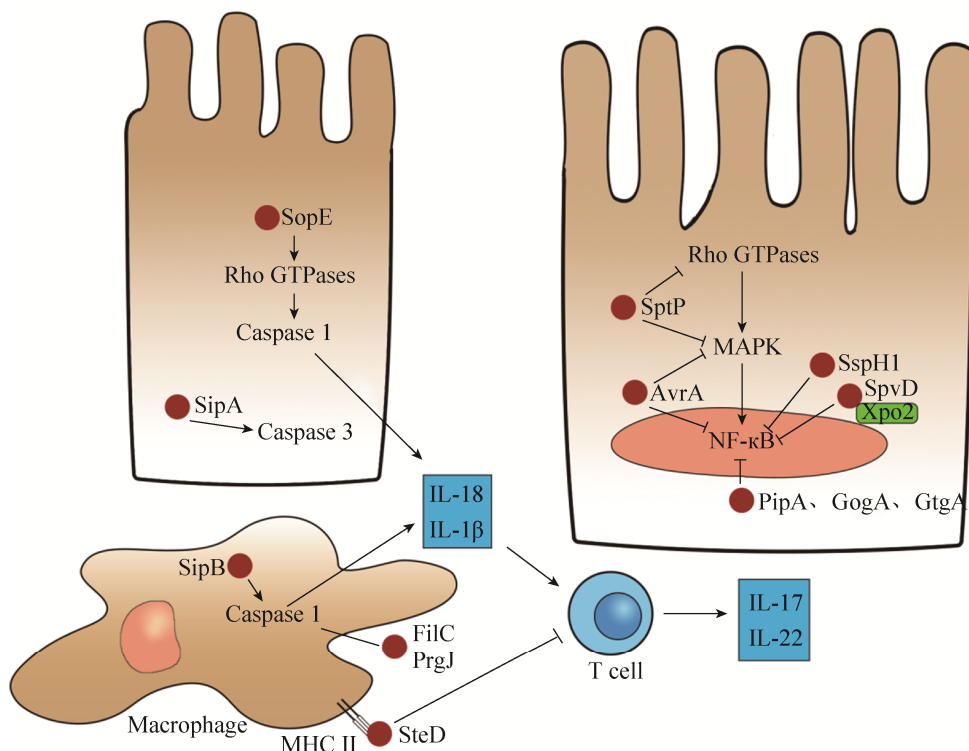


图 2. 沙门菌效应蛋白影响宿主炎症反应

Figure 2. *Salmonella* effectors mediate inflammation of host.

的 Caspase 编码基因的转录^[17], 如 Caspase-1 编码基因。Caspase1 能特异剪切无活性的促炎症细胞因子 IL-18 和 IL-1 β 前体, 使其成为有活性的细胞因子, 促进炎症反应的发生。通过 T3SS 输送到宿主胞质中的鞭毛丝状体蛋白 FilC 和杆状蛋白 PrgJ 能够激活巨噬细胞中 Caspase1 编码基因的表达。Caspase1 启动吞噬细胞释放促炎性细胞因子 IL-18 和 IL-1 β , 同时促进 T 细胞释放 IL-17 和 IL-22, 在几种细胞因子的共同作用下, 肠道黏膜中的炎症反应进一步扩大^[18]。除此之外, 能激活 Caspase1 编码基因表达的效应蛋白还有 SipB, 这种 SPI-1 易位子蛋白被注入到细胞膜中并转移至线粒体, 造成细胞膜和线粒体损伤从而激活 Caspase1 编码基因^[19], 活化 IL-18 和 IL-1 β , 使宿主发生炎症反应。SopE 是具有鸟苷酸交换因子活性的效应蛋白, 在诱导宿主细胞骨架重排后, 继续利用 Rho GTPase Rac1 和 Cdc42 来激活基质细胞的 Caspase1 编码基因, 引起肠道炎症^[20]。SipA 的作用也与激活炎症性 Caspase 家族成员有关, 它最早被发现是一种与沙门菌侵入宿主细胞过程相关的效应蛋白, 既可以促进肌动蛋白聚合, 协助沙门菌进入上皮细胞, 也能促进多核粒细胞向肠道上皮细胞迁移, 对促进 Caspase3 编码基因的转录发挥着重要的作用, 从而直接诱导炎症反应^[21]。

在沙门菌进入宿主细胞后, 细胞骨架将会恢复, 为避免炎症反应的扩大对沙门菌的生存造成不利影响, 沙门菌会释放其他效应蛋白来抑制炎症反应。SptP 就是其中一种这样的效应蛋白, 在沙门菌感染后使 Rho GTPase 失活, 逆转重排的细胞骨架。SptP 具有蛋白质酪氨酸磷酸酯酶活性, 能够抑制 MAPK 途径介导的炎症反应和 IL-8 的分泌。在感染后期, SptP 使 AAA+ ATPase 去磷酸化, 这些功能对沙门菌的胞内增殖至关重要^[22]。E3 泛

素连接酶效应蛋白 SspH1 和 SPI-1 效应蛋白 AvrA 都能够下调宿主因沙门菌入侵而产生的 IL-8, 其中 SspH1 结合并使丝/苏氨酸蛋白激酶 N1 泛素化, 从而抑制 NF- κ B 的活性^[23]。AvrA 具有乙酰转移酶活性, 能够靶向 MAPK 和 NF- κ B 通路来抑制由于吞噬细胞凋亡而引起的炎症; SpvC 是一种具有磷酸苏氨酸裂解酶活性的效应蛋白, 与 AvrA 一样靶向 MAPK 和 NF- κ B 通路, 除此之外它还能通过抑制 IL-8 和肿瘤坏死因子的生成从而降低炎症反应对细菌胞内生存的影响^[24]。

SteA 可以被 T3SS1 和 T3SS2 分泌到上皮细胞和吞噬细胞中, 它在 HeLa 细胞中的功能体现在引起许多基因表达的改变, 激活包括调控细胞外基质组织、细胞增殖和丝/苏氨酸激酶信号通路在内的多个基因表达; 抑制包括调控免疫反应、细胞死亡、细胞粘附和细胞迁移等基因的表达, 这些功能也暗示着 SteA 能够调节宿主的炎症反应^[25]。

SpvD 也能通过影响 NF- κ B 通路来抑制炎症反应的进行。SpvD 和宿主蛋白 Xpo2 相互作用, 阻断了 importin- α 从细胞核中正常循环, 影响了 RelA (p65) 向细胞核内的迁移, 并进一步抑制了受 NF- κ B 调控的启动子激活^[26]。PipA、GogA 和 GtgA 属于同一家族的效应蛋白, 它们靶向 NF- κ B 通路中的各个组成部分, 这些效应蛋白作为蛋白酶切除 RelA (p65) 和 RelB 转录因子, 来抑制炎症反应的发生^[27]。

除了通过抑制 NF- κ B 和 MAPK 通路抑制炎症反应之外, 沙门菌还可能通过抑制 T 细胞的激活来阻止炎症反应的扩大。在沙门菌侵入抗原提呈细胞后, 效应蛋白 SteD 能够结合 MHC II 类分子和宿主的 E3 泛素连接酶 MARCH8, 促使 MHC II 类分子被泛素化降解, 从而消耗抗原提呈细胞表面的 MHC II 类分子, 抑制 T 细胞的激活, 阻止 T

细胞介导的炎症反应的进行^[28]。在有效抑制宿主的炎症反应后,沙门菌能够在胞内形成 SCV 并在其中增殖。

3 效应蛋白参与宿主细胞 SCV 膜的修饰

在 SCV 的成熟过程中,它需要与核内体产生短暂的相互作用,这会导致一些早期核内体的标记物在 SCV 上聚集,包括转铁蛋白受体、核内体抗原 1 和 small GTPase RAB5。这些标记物随后会被后期核内体标记物或是溶酶体标记物所代替,包括溶酶体相关的膜蛋白、GTPase RAB7、滤泡 ATPase 和胆固醇等。在沙门菌侵入宿主细胞后形成 SCV 的初期,SCV 会因其滤泡膜上的修饰而与典型的吞噬体组分产生形态学的差异。

在 SCV 的修饰过程中,SPI-2 效应蛋白发挥了巨大的作用。SPI-2 编码的某些 T3SS 效应蛋白常常定位在 SCV 上,提示这些效应蛋白很可能参与细胞内体膜的修饰,其中 SifA 和 SseJ 是两种被广泛认可的参与了宿主胞膜修饰的效应蛋白(表 1)。在沙门菌侵入哺乳动物上皮细胞后,能够将一种具有甘油磷脂-胆固醇酰基转移酶活性的效应蛋白 SseJ 释放到宿主细胞质中,随后 SseJ 被募集到宿主细胞内吞噬体膜表面,在那里与 small GTPase RhoA 结合并活化,活化后的 SseJ 能够修饰这些内吞体膜的磷脂和固醇的组分,最终引起细胞质中胆固醇酯在脂滴内的积累^[29]。SCV 中脂质成分的改变可能影响 SCV 相关蛋白的募集,比如 SifA 在被募集后就起着联系 SCV 和微管网络的功能。效应蛋白 SseL 是一种去泛素化酶(表 1),能阻止脂滴在细胞内的聚集,这暗示着它可能在防止 SCV 中脂质组成发生变化起着重要的作

用^[30]。SPI-2 效应蛋白的一些特殊的酶活性使它们能够操纵 small GTPase 活性,还能通过翻译后修饰从 SCV 中去除蛋白,利用内吞回收途径或去泛素化作用阻止蛋白的迁移,这些都能导致 SCV 膜蛋白和脂质含量的变化。

4 效应蛋白调节 SCV 的胞内移动

沙门菌侵入宿主细胞后形成 SCV 并在其中增殖,在这个过程中,SCV 中的沙门菌会通过 T3SS 分泌 SPI-2 效应蛋白(表 1),这些效应蛋白穿过 SCV 膜进入宿主细胞质中,参与调控 SCV 向细胞核区域移动。随着沙门菌在 SCV 内的不断增殖,位于细胞核周围的 SCV 在效应蛋白的作用下继续向细胞外围迁移,最终从宿主上皮细胞中释放进入肠腔中,进一步感染邻近的上皮细胞。

近年来的研究表明,SCV 胞内移动与内体小管(endosomal tubule)的活力相关,沙门菌感染后分泌的效应蛋白能促进内体小管的延伸,这一过程依赖 LAMP1 蛋白和微管蛋白的活性。沙门菌进入宿主细胞后,能产生微管连接蛋白 SNX3,它能招募 RAB7 和 LAMP1 这两种蛋白聚集,RILP 能将活化了的 RAB7 连接在动力蛋白(dynein)上形成复合物,这种复合物在早期感染时 SCV 的向心移动中发挥作用^[31]。SCV 在宿主细胞内能募集驱动蛋白,而一些沙门菌的效应蛋白则反向调控这一过程,SifA 就是具有这种功能的一种效应蛋白,它可以与宿主细胞内的 SKIP 蛋白相互作用,SKIP 能下调驱动蛋白在 SCV 上的募集并能调控滤泡膜的活性,SifA 与 SKIP 的互作将 SCV 联系到微管骨架网络中。从 SifA 和 SKIP 互作形成的复合体中,可以看出 SifA 有 2 个不同的结构域:氨基端结合 SKIP 蛋白;羧基端 CAAX 模体翻译后被脂

化,与效应蛋白 SopE 一样具有鸟苷酸交换因子活性,能够与 GDP 结合的 RhoA 相互作用,最终, SifA、SKIP、SseJ 和 Rho GTPases 合作诱导内体形成内体小管^[32],将 SCV 与微管蛋白网络相联系,促进 SCV 的移动。

SteA 在 SCV 的胞内移动中也发挥着重要的作用。研究表明,敲除 *steA* 基因的沙门菌感染细胞后会出现更少的纤丝蛋白,造成 SCV 的聚集并产生形态上非正常的滤泡,同时,这些表型可以通过抑制微管动力蛋白和驱动蛋白 1 的活性而恢复正常^[33]。由此可见,SteA 的功能与动力蛋白的活性相关,它参与了 SCV 滤泡膜活性的调节。SteA 特异性与 PI(4)P 结合,而且在被感染的细胞中,SteA 和 PI(4)P 都定位在 SCV 的膜表面^[34],这暗示着 SteA 很有可能通过靶向宿主细胞中 PI(4)P 参与对 SCV 胞内移动的调节。

效应蛋白 SseF 和 SseG 也参与调控 SCV 的聚集和定位,可能发挥着稳定 SCV 上动力蛋白活性的功能。在被感染的上皮细胞中 SseF 和 SseG 能帮助 SCV 靠近高尔基体网络,SseF 和 SseG 首先发生相互作用,然后直接与哺乳动物 ACBD3 相互作用,ACBD3 是一种多功能的胞浆高尔基体网络相关蛋白,从而将 SCV 锚定在高尔基体网络中^[35]。SteA 可能与 SseF 和 SseG 有着功能上的联系,这

也暗示着 SteA 直接或间接调控着滤泡相关微管的移动^[33]。

另一种 T3SS 效应蛋白 PipB2 能够募集驱动蛋白 1 到 SCV 膜上,通过调节驱动蛋白活性影响沙门菌的毒力,在哺乳动物细胞中 PipB2 能够重组内体/溶酶体组分,这一活性同时能够引起溶酶体中富含糖蛋白的膜小管结构沿着微管向远离 SCV 的方向延伸,这些膜相关的管状结构就是沙门菌诱导产生的纤丝蛋白^[36],这些证据指示着 PipB2 很有可能参与 SCV 在胞内的移动。SifA 不但与 SCV 的稳定性相关,而且与沙门菌的毒力密切相关。SopD2 与 SifA 在功能上相互影响,SopD2 能够引起 SCV 的稳定性降低,使敲除了 *sifA* 的突变株在胞浆内被释放。在 Δ *sifA* 的突变株中敲除 *sopD2* 能够重新使 SCV 膜发生转运,并且形成新的纤丝蛋白^[37]。这说明 SopD2 和 SifA 对 SCV 膜的动态变化起着拮抗的作用,影响着 SCV 在胞内的移动。除此之外,SopD2 还被证明与沙门菌逃脱宿主免疫防御相关。沙门菌侵入宿主细胞形成 SCV 后,激活宿主的免疫防御反应,促使 SCV 向溶酶体转运并降解。SopD2 能抑制这一过程,它能与宿主的调节性 GTPase Rab7 结合,从而抑制宿主因子 RILP 和 FCY01 与 Rab7 的结合,阻止 Rab7 依赖的 SCV 向溶酶体内的移动^[38-39]。

表 1. 沙门菌效应蛋白在 SCV 修饰及胞内移动中的作用

Table 1. Function and target of the effectors involved in *Salmonella* SCV modifications and trafficking

Localization	Effector	Host-cell target	Function
SPI-2	PipB2	Kinesin	Sif (Salmonella-induced filament) formation, Kinesin accumulation in the SCV, inhibit the SCV perinuclear migration
	SifA	SKIP	Sif formation, SCV perinuclear migration
	SopD2	Rab7	Sif formation, contribute to the SCV instability
	SseF	ACBD3	Sif formation, stabilize Dynein in the SCV
	SseG	ACBD3	Sif formation, stabilize Dynein in the SCV
	SseJ	Rho GTPase	Maintain integrity of SCV
	SseL	Ubiquitin	Deubiquitinase
	SteA	PI(4)P	Regulate dynein activity

5 结语

沙门菌能侵入多种类型的哺乳动物细胞并在其中存活,这与沙门菌通过分泌系统释放到宿主细胞内效应蛋白的功能密不可分。近年来,随着沙门菌在宿主细胞内生存和增殖的分子机制被广泛地研究,人们对于效应蛋白的探索不仅仅局限于其结构和功能,更聚焦于这些效应蛋白如何影响宿主细胞的生理活动^[40]。本课题组长期致力于沙门菌毒力调控方面的探索,已有研究发现,SPI-1 基因的表达由复杂的调控系统所控制,而 HilD 作为沙门菌 SPI-1 的主要调控元件,其中第 297 位赖氨酸的乙酰化可以增加 HilD 蛋白的稳定性,却会降低其与 DNA 结合的亲和力,最终导致沙门菌侵入宿主细胞的能力减弱^[41]。这暗示着沙门菌体内某些调控蛋白的翻译后修饰会影响 T3SS 效应蛋白的表达,最终影响沙门菌的毒力。另外,本课题组首次在肠出血性大肠杆菌中鉴定到了 VI 型分泌系统效应蛋白 KatN,并阐明了其在感染宿主细胞后所发挥的降低胞内活性氧含量的作用^[42]。相关工作也为研究细菌的分泌系统提供了新的思路。

尽管研究者们已经对某些效应蛋白靶向的宿主细胞因子有了较为清楚的了解,但是更多效应蛋白在真核细胞内的靶点知之甚少。因此对沙门菌效应蛋白的研究来说,确定各效应蛋白靶向的宿主因子及信号通路仍是目前研究工作的重点。随着分子生物学技术的发展,利用细胞体内标记蛋白质谱技术、全基因组 CRISPR 敲除筛选 (genome-wide CRISPR knock out screen) 等研究手段,对真核宿主细胞内的因子进行研究,有助于更加精准地发现沙门菌效应蛋白的靶点及背后的分子机制,挖掘其下游的信号通路。我们期待快

速发展的分子生物学技术能够鉴定出更多的沙门菌效应蛋白靶点,这些靶点可能作为新型的抗菌治疗靶点,相信在接下来的几十年中,人们对于沙门菌感染的防控有进一步的突破。

参考文献

- [1] Zhou D, Mooseker MS, Galan JE. An invasion-associated *Salmonella* protein modulates the actin-bundling activity of plastin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1999, 96(18): 10176–10181.
- [2] Diepold A, Armitage JP. Type III secretion systems: the bacterial flagellum and the injectisome. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2015, 370(1679): 20150020.
- [3] Hansen-Wester I, Hensel M. *Salmonella* pathogenicity islands encoding type III secretion systems. *Microbes and Infection*, 2001, 3(7): 549–559.
- [4] LaRock DL, Chaudhary A, Miller SI. *Salmonellae* interactions with host processes. *Nature Reviews Microbiology*, 2015, 13(4): 191–205.
- [5] Shea JE, Hensel M, Gleeson C, Holden DW. Identification of a virulence locus encoding a second type III secretion system in *Salmonella typhimurium*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1996, 93(6): 2593–2597.
- [6] Freeman JA, Ohl ME, Miller SI. The *Salmonella enterica* serovar typhimurium translocated effectors SseJ and SifB are targeted to the *Salmonella*-containing vacuole. *Infection and Immunity*, 2003, 71(1): 418–427.
- [7] Galán JE, Collmer A. Type III secretion machines: bacterial devices for protein delivery into host cells. *Science*, 1999, 284(5418): 1322–1328.
- [8] Chen LM, Hobbie S, Galan JE. Requirement of CDC42 for *Salmonella*-induced cytoskeletal and nuclear responses. *Science*, 1996, 274(5295): 2115–2118.
- [9] Hardt WD, Chen LM, Schuebel KE, Bustelo XR, Galán JE. *S. typhimurium* encodes an activator of Rho GTPases that induces membrane ruffling and nuclear responses in host cells. *Cell*, 1998, 93(5): 815–826.
- [10] Zhou DG, Chen LM, Hernandez L, Shears SB, Galán JE. A *Salmonella* inositol polyphosphatase acts in conjunction with other bacterial effectors to promote host cell actin cytoskeleton rearrangements and bacterial internalization. *Molecular Microbiology*, 2001, 39(2): 248–259.
- [11] Jolly C, Winfree S, Hansen B, Steele-Mortimer O. The Annexin A2/p11 complex is required for efficient invasion of *Salmonella typhimurium* in epithelial cells. *Cellular*

- Microbiology*, 2014, 16(1): 64–77.
- [12] Tahoun A, Mahajan S, Paxton E, Malterer G, Donaldson DS, Wang D, Tan A, Gillespie TL, O'Shea M, Roe AJ, Shaw DJ, Gally DL, Lengeling A, Mabbott NA, Haas J, Mahajan A. *Salmonella* transforms follicle-associated epithelial cells into M cells to promote intestinal invasion. *Cell Host & Microbe*, 2012, 12(5): 645–656.
- [13] Brooks AB, Humphreys D, Singh V, Davidson AC, Arden SD, Buss F, Koronakis V. MYO6 is targeted by *Salmonella* virulence effectors to trigger PI3-kinase signaling and pathogen invasion into host cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114(15): 3915–3920.
- [14] Humphreys D, Davidson A, Hume PJ, Koronakis V. *Salmonella* virulence effector SopE and Host GEF ARNO cooperate to recruit and activate WAVE to trigger bacterial invasion. *Cell Host & Microbe*, 2012, 11(2): 129–139.
- [15] Myeni SK, Zhou DG. The C terminus of SipC binds and bundles F-actin to promote *Salmonella* invasion. *The Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(18): 13357–13363.
- [16] Stecher B, Robbiani R, Walker AW, Westendorf AM, Barthel M, Kremer M, Chaffron S, Macpherson AJ, Buer J, Parkhill J, Dougan G, von Mering C, Hardt WD. *Salmonella enterica* serovar typhimurium exploits inflammation to compete with the intestinal microbiota. *PLoS Biology*, 2007, 5(10): 2177–2189.
- [17] Arpaia N, Godec J, Lau L, Sivick KE, McLaughlin LM, Jones MB, Dracheva T, Peterson SN, Monack DM, Barton GM. TLR signaling is required for *Salmonella typhimurium* virulence. *Cell*, 2011, 144(5): 675–688.
- [18] Miao EA, Mao DP, Yudkovsky N, Bonneau R, Lorang CG, Warren SE, Leaf IA, Aderem A. Innate immune detection of the type III secretion apparatus through the NLRC4 inflammasome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107(7): 3076–3080.
- [19] Hersh D, Monack DM, Smith MR, Ghori N, Falkow S, Zychlinsky A. The *Salmonella* invasin SipB induces macrophage apoptosis by binding to caspase-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1999, 96(5): 2396–2401.
- [20] Müller AJ, Hoffmann C, Galle M, van den Broeke A, Heikenwalder M, Falter L, Misselwitz B, Kremer M, Beyaert R, Hardt WD. The *S. typhimurium* effector SopE induces caspase-1 activation in stromal cells to initiate gut inflammation. *Cell Host & Microbe*, 2009, 6(2): 125–136.
- [21] Srikanth CV, Wall DM, Maldonado-Contreras A, Shi HN, Zhou DG, Demma Z, Mumy KL, McCormick BA. *Salmonella* pathogenesis and processing of secreted effectors by caspase-3. *Science*, 2010, 330(6002): 390–393.
- [22] Humphreys D, Hume PJ, Koronakis V. The *Salmonella* effector SptP dephosphorylates host AAA+ ATPase VCP to promote development of its intracellular replicative niche. *Cell Host & Microbe*, 2009, 5(3): 225–233.
- [23] Keszei AFA, Tang XJ, McCormick C, Zeqiraj E, Rohde JR, Tyers M, Sicheri F. Structure of an SspH1-PKN1 complex reveals the basis for host substrate recognition and mechanism of activation for a bacterial E3 ubiquitin ligase. *Molecular and Cellular Biology*, 2014, 34(3): 362–373.
- [24] Haneda T, Ishii Y, Shimizu H, Ohshima K, Iida N, Danbara H, Okada N. *Salmonella* type III effector SpvC, a phosphothreonine lyase, contributes to reduction in inflammatory response during intestinal phase of infection. *Cellular Microbiology*, 2012, 14(4): 485–499.
- [25] Cardenal-Muñoz E, Gutiérrez G, Ramos-Morales F. Global impact of *Salmonella* type III secretion effector SteA on host cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2014, 449(4): 419–424.
- [26] Rolhion N, Furniss RCD, Grabe G, Ryan A, Liu M, Matthews SA, Holden DW. Inhibition of nuclear transport of NF-κB p65 by the *Salmonella* type III secretion system effector SpvD. *PLoS Pathogens*, 2016, 12(5): e1005653.
- [27] Sun H, Kamanova J, Lara-Tejero M, Galán JE. A family of *Salmonella* type III secretion effector proteins selectively targets the NF-κB signaling pathway to preserve host homeostasis. *PLoS Pathogens*, 2016, 12(3): e1005484.
- [28] Bayer-Santos E, Durkin CH, Rigano LA, Kupz A, Alix E, Cerny O, Jennings E, Liu M, Ryan AS, Lapaque N, Kaufmann SHE, Holden DW. The *Salmonella* effector SteD mediates MARCH8-dependent ubiquitination of MHC II molecules and inhibits T cell activation. *Cell Host & Microbe*, 2016, 20(5): 584–595.
- [29] LaRock DL, Brzovic PS, Levin I, Blanc MP, Miller SI. A *Salmonella typhimurium*-translocated glycerophospholipid: cholesterol acyltransferase promotes virulence by binding to the RhoA protein switch regions. *The Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287(35): 29654–29663.
- [30] Arena ET, Auweter SD, Antunes LCM, Vogl AW, Han J, Guttman JA, Croxen MA, Menendez A, Covey SD, Borchers CH, Finlay BB. The deubiquitinase activity of the *Salmonella* pathogenicity island 2 effector, SseL, prevents accumulation of cellular lipid droplets. *Infection and Immunity*, 2011, 79(11): 4392–4400.
- [31] Braun V, Wong A, Landekic M, Hong WJ, Grinstein S, Brumell JH. Sorting nexin 3 (SNX3) is a component of a tubular endosomal network induced by *Salmonella* and involved in maturation of the *Salmonella*-containing vacuole. *Cellular Microbiology*, 2010, 12(9): 1352–1367.
- [32] Ohlson MB, Huang ZW, Alto NM, Blanc MP, Dixon JE, Chai JJ, Miller SI. Structure and function of *Salmonella* SifA indicate that its interactions with SKIP, SseJ, and RhoA family GTPases induce endosomal tubulation. *Cell Host & Microbe*,

- 2008, 4(5): 434–446.
- [33] Domingues L, Holden DW, Mota LJ. The *Salmonella* effector SteA contributes to the control of membrane dynamics of *Salmonella*-containing vacuoles. *Infection and Immunity*, 2014, 82(7): 2923–2934.
- [34] Domingues L, Ismail A, Charro N, Rodríguez-Escudero I, Holden DW, Molina M, Cid VJ, Mota LJ. The *Salmonella* effector SteA binds phosphatidylinositol 4-phosphate for subcellular targeting within host cells. *Cellular Microbiology*, 2016, 18(7): 949–969.
- [35] Yu XJ, Liu M, Holden DW. *Salmonella* effectors SseF and SseG Interact with mammalian protein ACBD3 (GCP60) to anchor *Salmonella*-containing vacuoles at the golgi network. *mBio*, 2016, 7(4): e00474–16.
- [36] Knodler LA, Steele-Mortimer O. The *Salmonella* effector PipB2 affects late endosome/lysosome distribution to mediate Sif extension. *Molecular Biology of the Cell*, 2005, 16(9): 4108–4123.
- [37] Schroeder N, Henry T, de Chastellier C, Zhao WD, Guilhon AA, Gorvel JP, Méresse S. The virulence protein SopD2 regulates membrane dynamics of *Salmonella*-containing vacuoles. *PLoS Pathogens*, 2010, 6(7): e1001002.
- [38] D'Costa VM, Braun V, Landekic M, Shi R, Proteau A, McDonald L, Cygler M, Grinstein S, Brumell JH. *Salmonella* disrupts host endocytic trafficking by SopD2-mediated inhibition of Rab7. *Cell Reports*, 2015, 12(9): 1508–1518.
- [39] Spanò S, Gao X, Hannemann S, Lara-Tejero M, Galán JE. A bacterial pathogen targets a host rab-family GTPase defense pathway with a GAP. *Cell Host & Microbe*, 2016, 19(2): 216–226.
- [40] Agbor TA, McCormick BA. *Salmonella* effectors: important players modulating host cell function during infection. *Cellular Microbiology*, 2011, 13(12): 1858–1869.
- [41] Sang Y, Ren J, Qin R, Liu ST, Cui ZL, Cheng S, Liu XY, Lu J, Tao J, Yao YF. Acetylation regulating protein stability and DNA-binding ability of HilD, thus modulating *Salmonella* typhimurium virulence. *The Journal of Infectious Diseases*, 2017, 216(8): 1018–1026.
- [42] Wan BS, Zhang QF, Ni JJ, Li SX, Wen DH, Li J, Xiao HH, He P, Ou HY, Tao J, Teng QH, Lu J, Wu WJ, Yao YF. Type VI secretion system contributes to Enterohemorrhagic *Escherichia coli* virulence by secreting catalase against host reactive oxygen species (ROS). *PLoS Pathogens*, 2017, 13(3): e1006246.

Roles of *Salmonella* effectors in manipulating host cell function

Zuoqiang Wang, Yufeng Yao*

Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Abstract: *Salmonella* is an intracellular bacterial pathogen that infects both humans and animals. After a long time of hard struggle, *Salmonella* has evolved numerous mechanisms to evade host immune defenses, and finally accomplished the process of invasion and replication. Although some of the host targets manipulated by *Salmonella* effectors have been identified, the interaction between *Salmonella* and host cells remains unclear. This review summarizes the functions and mechanisms of *Salmonella* effectors in regulating the host cell signaling pathways, including cytoskeletal changes, inflammatory responses, membrane modifications and vacuolar trafficking.

Keywords: *Salmonella*, effectors, host factors

(本文责编: 张晓丽)

Supported by the National Basic Research Program of China (973 Program) (2015CB554203)

*Corresponding author. Tel/Fax: +86-21-64671226; E-mail: yfyao@sjtu.edu.cn

Received: 12 October 2017; Revised: 22 December 2017; Published online: 12 January 2018