

志贺氏菌Ⅲ型分泌系统及其致病机理

朱力, 王恒樑

(军事医学科学院生物工程研究所, 北京 100071)

摘要:志贺氏菌的侵袭能力归功于其具有的特殊武器——Ⅲ型分泌系统,这方面的研究一直以来都是病原微生物领域关注的焦点,本文将对近年来志贺氏菌Ⅲ型分泌系统的研究进展进行简要综述。

关键词:志贺氏菌;Ⅲ型分泌系统;致病机理

中图分类号: Q935 **文献标识码:** A **文章编号:** 0001-6209 (2010) 10-1446-06

在医疗条件日益完善的今天,腹泻病依然是公共卫生领域的一个主要威胁。根据 WHO 的报道,2002 年全世界腹泻病发病数为 45 亿人次,导致了 180 万人死亡。在腹泻病人样本中,经常分离到的致病菌就是志贺氏菌属的细菌,俗称痢疾杆菌。自从 2005 年我国 CDC 建立疫情报告机制以来,痢疾发病率连续五年位于前四位,每年的发病数接近 50 万例(<http://www.moh.gov.cn>)。由于许多志贺氏菌感染者可能因为症状较轻而并未及时就医,因而实际感染数字估计要比上述统计数据还多。此外,临床多重耐药菌株的出现使痢疾的防治更加困难。

志贺氏菌主要传播途径是粪口途径,其最终感染部位为大肠。因此,讨论志贺氏菌的致病机理就要首先理解肠道环境。肠道上皮组织是人类抵御细菌侵袭的天然屏障,其保护机制主要有以下 4 个方面^[1]:(1) 肠腔内共生了许多益生菌,能够抑制病原细菌的定植;(2) 肠上皮细胞之间存在紧密连接,能防止病原菌进入下层组织;(3) 上皮细胞代谢很快,受伤细胞很快就能脱落,被新生细胞替代;(4) 肠道内的免疫系统能够保护宿主,例如肠道细胞能产生炎症因子,募集中性粒细胞(PMN 细胞)和 NK 细胞,清除病原菌。然而,在与宿主漫长的协同进化历程中,志贺氏菌进化出了一系列特殊的机制,使其能

够适应肠道内的微环境,其携带的毒力大质粒编码的Ⅲ型分泌系统则是志贺氏菌对抗宿主的重要武器。

首先,志贺氏菌基因组中没有编码能够降解纤维素及多糖类物质的酶,无法与正常肠道菌竞争营养物质,因而不能在肠腔中生存^[2]。针对这一困难,志贺氏菌选择了入侵上皮细胞,利用细胞内的营养物质繁殖。对于肠道防御机制第二条,志贺氏菌则利用肠道中的 M 细胞转胞吞作用(transcytosis)进入粘膜下层,从上皮细胞的基底面进行侵袭。针对第三条与第四条防御机制,志贺氏菌进化出了一系列蛋白,能够抑制上皮细胞的自噬脱落以及炎症因子的表达。这部分内容将在本文详细阐述。

1 Ⅲ型分泌系统的分泌调控机制

目前研究认为,革兰氏阴性菌中存在的分泌系统共有 6 种,分别命名为 I-VI 型分泌系统^[3]。其中,Ⅲ型分泌系统(Type Three Secretion System, TTSSs)是某些革兰氏阴性病原菌具有的一种特殊细胞结构,这一结构在电镜下呈现“针状”,能够跨越细菌内膜、外膜以及宿主细胞膜,将细菌胞内的蛋白质直接分泌到宿主细胞中。目前已经发现了超过 25 种动物及植物病原菌具有Ⅲ型分泌系统,已知的

基金项目: 国家自然科学基金(30470101 和 30700035)

* 通信作者。Tel: +86-10-66948836; Fax: +86-10-63802181; E-mail: wanghl@nic.bmi.ac.cn

作者简介: 朱力(1980-),男,山东淄博人,助理研究员,研究方向为微生物蛋白质组学。E-mail: jewly54@126.com

收稿日期: 2010-04-12; **修回日期:** 2010-07-05

Ⅲ型分泌系统效应分子超过100种。不同细菌中的Ⅲ型分泌系统装置略有不同,但主体结构类似,与细菌鞭毛系统高度同源^[4]。已有文献^[5]对志贺氏菌Ⅲ型分泌系统装置的结构进行了很好的综述并附有图示,在此不再赘述。

最近研究表明,在厌氧条件下,志贺氏菌Ⅲ型分泌系统针状体的长度大于有氧条件,并且Ⅲ型分泌系统的分泌被抑制^[6]。这一现象是由厌氧代谢调控子FNR介导的,FNR在厌氧条件下会抑制Spa32和Spa33蛋白的转录。事实上,志贺氏菌的这种调控不难理解,还是与本文着重提及的肠道环境密切相关。肠道本身就是一个厌氧环境,志贺氏菌进入肠道后增加针状体长度、抑制分泌都是为了下一步侵袭上皮细胞做好准备。而肠上皮微绒毛顶端的毛细血管网(capillary network)扩散出的氧气,会在临近粘膜的位置形成一个氧气相对丰富的区域,志贺氏菌在接触上皮细胞前会先进入这一区域,从而激活Ⅲ型分泌系统的分泌^[6]。

对于Ⅲ型分泌系统装置激活的分子机制,目前还不完全清楚。有研究认为,Ⅲ型分泌系统装置存在3种状态^[7]。第一种状态是封闭状态,在Ⅲ型分泌系统组装完毕后,位于针状复合物的最顶端(针尖部位)的易位子(translocon)是IpaD蛋白(五聚体形式),它与MxiH蛋白形成复合物封闭了针状管道,防止效应分子在接触到宿主细胞前分泌。此时,另一个疏水性易位子蛋白IpaB驻留在针状管道内,它是IpaD接触到外界信号后的第一个反应蛋白。当志贺氏菌进入宿主体内,接触到胆盐(如脱氧胆酸盐DOC)时,Ⅲ型分泌系统装置进入第二种状态:IpaB会被募集到针尖处,与MxiH-IpaD形成三联复合物,针孔仍然处于封闭状态。此时在针尖处,IpaB与IpaD可能是以1:4的比例形成复合物,并且IpaB蛋白的C端3个或9个氨基酸对于封闭Ⅲ型分泌系统的分泌至关重要^[8],这同时也暗示IpaB蛋白可能是感知外界环境信号的一个重要分子。随后,当志贺氏菌进一步接触到脂质体(细胞膜)时,Ⅲ型分泌系统装置进入第三种状态——分泌状态。此时,另一个疏水性易位子蛋白IpaC也被募集到针尖处,与IpaB相互作用插入宿主细胞膜,形成多聚复合物孔道,从而起始效应分子的分泌^[7]。

2 Ⅲ型分泌系统效应分子及其作用机制

由于IpaBCD蛋白既参与Ⅲ型分泌系统针尖处

穿膜复合物孔道的形成,也能进入宿主细胞发挥作用,因此兼有易位子和效应分子两种功能^[4]。就目前所知,除Ⅲ型分泌系统分泌的那些IpaH蛋白编码基因位于染色体上,其他效应分子都是由志贺氏菌中的毒力大质粒编码。这些效应分子按照其在侵袭宿主细胞过程中的表达时相可以将其分为两类^[1,4]:早期效应分子(或持续表达效应分子)及后期效应分子(或诱导表达效应分子)。第一类效应分子在志贺氏菌中的表达与Ⅲ型分泌系统装置蛋白的表达同步,受温度调控,在环境温度达到宿主体内温度后就会持续表达,是在接触到宿主细胞膜后通过Ⅲ型分泌系统最先进入宿主细胞内的效应分子,这类分子主要包括IpaA-D、IpgB1、IpgD、IcsB、OspC2-4及OspD1/2;第二类效应分子是在Ⅲ型分泌系统启动分泌后,进行表达并随后通过Ⅲ型分泌系统进入宿主细胞内的后期效应分子。这类效应分子主要包括OspD3、OspE1/2、OspF、OspG和IpaH4.5、IpaH7.8、IpaH9.8,它们的转录表达受毒力大质粒编码的转录调控蛋白MxiE的调控,具体调控机制请参阅文献^[9]。

最近,我们使用蛋白质组学技术对福氏志贺氏菌在30℃和37℃培养条件下,对数生长期和平台期的蛋白表达谱进行了研究^[10],结果发现IpgC蛋白(IpaC蛋白的胞内分子伴侣)与IpaC蛋白表达模式完全相同:在对数生长期表达量较低,2种温度下的表达差异不明显;在平台期时蛋白表达量大幅上调,两种温度下的蛋白表达差异显著。然而,效应分子IpaA、IpaD蛋白的表达不论在对数生长期还是平台期,37℃培养时的表达量都比较稳定。由于IpaA、IpaD与IpgC、IpaC的编码基因在同一个操纵子中,故它们在转录水平上的变化应该是一致的。因此,可以认为IpaA、IpaD与IpgC、IpaC在转录后水平上存在差别。并且,IpgC、IpaC蛋白的这种转录后调控方式还依赖于细菌的生长时期。

关于志贺氏菌侵袭上皮细胞以及在上皮细胞中的运动机制,已有非常详细的文献综述^[5,11],不再赘述。本文将主要对志贺氏菌侵入细胞后发挥作用的各效应分子进行简要介绍。

2.1 诱导巨噬细胞死亡

志贺氏菌侵入巨噬细胞后,会在3h内引发巨噬细胞死亡。巨噬细胞死亡主要表现为:细胞出现DNA断裂、胞质空泡化,同时伴有细胞质膜完整性损伤、胞内ATP枯竭、线粒体膜电势消失^[4]。这种现象既不是常见的细胞胀亡(oncosis),也不是细胞

凋亡 (apoptosis), 而是一类新的程序性死亡, 被称为 Pyroptosis^[12]。这个单词的前半部分“Pyro”在希腊语中是发热的意思, 故 Pyroptosis 在本文中翻译为“焦亡”。焦亡的标志性特点是: 细胞死亡的同时伴随由 caspase-1 蛋白介导的炎症因子 (IL-1 β 和 IL-18) 的释放。与之相对, 细胞凋亡不引发炎症反应; 细胞胀亡是由于细胞内容物的释放引起炎症反应, 而不需要依赖 caspase-1 蛋白的激活^[12]。

目前研究认为, 志贺氏菌感染引起的巨噬细胞焦亡是由 III 型分泌系统效应分子 IpaB 蛋白引起的, 纯化的 IpaB 蛋白在体外能够与 caspase-1 直接结合^[5]。caspase-1 属于天冬氨酸特异的半胱氨酸蛋白酶家族成员, 是炎症通路中的重要信号分子, 主要参与细胞内炎症小体 (inflammasome) 的形成。依据功能的不同, caspase 家族蛋白可以分为两类: 一类是凋亡相关 caspase, 主要包括 caspase-2/3/6/8/10; 另一类是炎症相关 caspase, 主要包括 caspase-1/4/5/11/12。有意思的是, 此家族某些成员, 如常见的细胞凋亡终端执行者 caspase-3 以及细菌脂多糖诱导的 caspase-1 上游激活蛋白 caspase-11 均不参与志贺氏菌感染引起的巨噬细胞焦亡^[5]。炎症小体复合物上的 caspase-1 激活后, 将切割前炎症因子 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18, 使之成熟, 并从死亡的巨噬细胞中释放, 引起宿主炎症反应^[4]。最近对此通路的研究发现, 胞质模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) IPAF 和 ASC 蛋白参与志贺氏菌 IpaB 蛋白引起的 caspase-1 激活, 其中 IPAF 蛋白是巨噬细胞焦亡必需的, 但 ASC 蛋白不是此过程所必需的^[13]。有意思的是, 缺失 caspase-1 或 IPAF 将引起巨噬细胞自噬 (autophagy, 一种溶酶体参与的细胞有害物质清除机制)^[13]。这一结果暗示, 真核细胞中细胞自噬和焦亡这两种死亡方式之间存在一种开关机制, 相互抑制。

2.2 抑制上皮细胞死亡

如前所述, 志贺氏菌侵入细胞后会引发细胞焦亡, 然而为了获得生存繁殖的空间和时间, 就必须能够抑制上皮细胞的快速死亡和脱落。事实上, 志贺氏菌确实具有这种功能: 上皮细胞被志贺氏菌感染 5 h 后, 细胞内的 caspase-1 才被激活; 约 10 h 后, 上皮细胞发生焦亡^[14]。

早期研究表明, 志贺氏菌 III 型分泌系统分泌的效应分子 IpgD 除前述解离细胞骨架的功能外, 还能够引起蛋白激酶 B (Akt 蛋白) 磷酸化, 从而激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 抗凋亡信

号转导通路, 抑制上皮细胞死亡^[15]。最近研究报告, 受 MxiE 调控的效应分子伴侣 Spa15 能够通过 III 型分泌系统分泌到上皮细胞中, 抑制 caspase-3 的激活, 阻止星形孢菌素 (staurosporine) 引起的细胞凋亡, 但这一效应分子作用的靶标还不明确^[16,17]。

最近研究发现, 志贺氏菌在侵袭过程中裂解吞噬小泡产生的碎片能够被细胞泛素化修饰, 并募集自噬标识物 Atg8/LC3, 引起上皮细胞自噬, 从而抑制焦亡^[16]。这一结果也再次证明, 细胞自噬和焦亡是存在互斥的。因此我们认为, 巨噬细胞对志贺氏菌感染的敏感性可能与巨噬细胞中存在大量溶酶体, 能够快速降解胞内质膜碎片有关: 质膜自噬越快, 焦亡就会越早发生。

2.3 抑制上皮细胞更新

肠道上皮细胞平均一两天就会更新一次, 是人体更新速度最快的细胞。因此, 对于志贺氏菌来说, 除了细胞感受危险信号而引发的主动死亡外, 细胞在正常情况下的代谢更新也是需要面对的一个问题。目前研究认为, 志贺氏菌 III 型分泌系统分泌的效应分子 IpaB 能够与细胞周期末期促进复合物 (APC 复合物) 的抑制蛋白 Mad2L2 相互作用, 使细胞周期停滞在 G2/M 期^[17]。这种 IpaB 介导的细胞周期停滞有利于志贺氏菌对宿主的侵袭。此外, 另一个 III 型分泌系统效应分子 OspE 蛋白也在抑制肠道上皮细胞更新中发挥了一定作用。此蛋白能够与整合素连接激酶 (ILK) 相互作用, 抑制上皮细胞间黏着斑 (focal adhesion) 的解离, 从而抑制宿主细胞的脱落^[18]。

2.4 操纵宿主免疫系统

在上皮细胞中繁殖的志贺氏菌偶尔会释放出脂多糖和肽聚糖, 这些分子能够引起宿主强烈的炎症反应^[1]。例如, 肽聚糖能够被细胞中的危机感应蛋白 NOD1 识别, 激活上皮细胞 Nod1-RICK 通路, 进而激活 NF- κ B 和 MAPK 通路, 使上皮细胞释放细胞因子 IL-8, 募集大量中性粒细胞 (PMN)^[1]。由于志贺氏菌不能从 PMN 细胞吞噬小泡中逃脱, 最终将被 PMN 细胞中的氧自由基和抗菌蛋白 (如 BPI 蛋白) 杀死^[19]。因此, 志贺氏菌必须要尽量降低宿主细胞的免疫防御强度, 避免过早遭遇 PMN 细胞而被杀死。事实上, 志贺氏菌在成功感染上皮细胞后, 通过 III 型分泌系统分泌了超过十种效应分子阻止细胞产生炎症效应^[1]。这些效应分子都属于第二类 (后期) 效应分子, 包括: OspB、OspC、OspF、OspZ 和 IpaH 家族蛋白。

研究发现,Ⅲ型分泌系统效应分子 IpaH9.8 能够转运至宿主细胞核中,与 mRNA 剪切因子 U2AF³⁵ 结合,抑制 U2AF³⁵ 的正常功能,降低前炎症细胞因子 IL-8 和 IL-1 β 的表达^[20]。此外,IpaH9.8 蛋白 C 端结构与宿主细胞 E3 泛素连接酶类似,能够将 MAPK 通路中的 Ste7 激酶泛素化,使其进入蛋白酶体降解,从而抑制 MAPK 通路的激活^[20]。IpaH9.8 属于 IpaH 家族蛋白,既然 IpaH9.8 具有泛素连接酶活性,那么这个家族中其他同源蛋白也应当具有这种活性,但目前其他蛋白的泛素化底物还不清楚。

OspG 蛋白能够与泛素化的 E2 泛素连接酶结合,例如 SCF ^{β -TrCP} 复合物中的 UbcH5b 组分,抑制此复合物的正常功能^[21]。SCF ^{β -TrCP} 复合物是蛋白酶体降解磷酸化 NF- κ B 抑制蛋白(phospho-I κ B α),激活 NF- κ B 通路所必须的。志贺氏菌通过 OspG 蛋白抑制此复合物的功能,就能干扰磷酸化 NF- κ B 抑制蛋白的降解,从而抑制 NF- κ B 通路的激活^[22]。

OspF 蛋白属于一类新的磷酸丝氨酸水解酶,能够不可逆地将 MAPK 通路中的蛋白去磷酸化(如 p38 蛋白),从而干扰组蛋白 H3 的磷酸化,阻碍 NF- κ B 接触其在染色质上的结合位点,最终达到维持炎症因子低水平转录的效果^[22]。OspB 和 OspF 蛋白的细胞定位相同,也能够转运至宿主细胞核内。这两个蛋白能够与成视网膜细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein,一种 DNA 结合蛋白)相互作用,改变染色质结构,从而降低炎症因子 IL-8 的分泌^[23]。

最近研究发现,OspZ 蛋白也能够抑制 NF- κ B 的 p65 亚单位转位入核,从而降低了 IL-8 等炎症因子的表达^[24]。这一作用是与 OspZ 蛋白的 C 末端氨基酸序列密切相关的,特别重要的是这段区域内的一个 6 个氨基酸组成的基序(motif)“IDSY(M/I)K”。需要特别指明的是,虽然在福氏志贺氏菌血清型 6 菌株及宋内氏志贺氏菌中 OspZ 具有上述功能,但在福氏志贺氏菌血清型 2a 菌株中,这一蛋白是被截短的(仅有 N 端 188 个氨基酸),因此不具有此功能。

宿主肠道上皮细胞除了能够通过炎症因子募集到的杀伤细胞外,还具有另外一种武器——抗菌肽。例如,人 β 防御素(hBD-3)就能够有效清除志贺氏菌的感染。与之相对应,志贺氏菌能够通过一种 MxiE 依赖的调控机制,抑制上皮细胞抗菌肽的表达^[25]。但目前真正的效应分子及机制还不清楚。

3 结语

虽然Ⅲ型分泌系统是志贺氏菌侵袭宿主细胞的

主要武器,但是其组装及发挥功能所涉及到的分子机制远比我们目前研究得到的结论更为复杂,有很多问题还未解决。例如,文中提到Ⅲ型分泌系统的开关存在 3 种不同状态,然而在体外培养的环境中,只需要加入刚果红染料就可以诱导Ⅲ型分泌系统效应分子的释放^[5],那么这种物质是如何与Ⅲ型分泌系统结合,从而诱导分泌的呢?对这一现象的研究能够对Ⅲ型分泌系统的启动机制提供补充或修正,但目前这方面的研究还未见报道。同时,在志贺氏菌感染机制方面也存在一些问题没有回答。例如,有研究报道,仅需 10-100 个志贺氏菌就能引起痢疾^[26],而正常人肠道中存在 10 万亿个细菌与之竞争,并且有约 150 微米(志贺氏菌大小仅为 2-3 微米)的肠粘膜层保护^[2],志贺氏菌在既缺少粘附因子也没有鞭毛的情况下,是如何高效穿越粘膜层接近肠上皮细胞的呢?因此,志贺氏菌病原学基础研究依然任重而道远。

研究病原菌与宿主的相互作用一直是微生物学领域的热点,近年来也逐渐引起了很多真核细胞研究者的关注,特别是细胞信号转导方面专家的加入使得病原微生物研究获得了长足进步,细胞微生物学也应运而生。PLoS 和 Cell 杂志前后于 2005、2007 年分别增发了其病原菌专业相关子刊 PLoS Pathogens 和 Cell Host & Microbe,也从侧面印证了此领域的蓬勃发展。此外,结构化学专家也正在加入病原微生物的研究,这一现象值得我们欣慰和期待。例如,最近的蛋白结构解析文章研究了Ⅲ型分泌系统效应分子 IpgB2 与其真核细胞靶标 RhoA 的结合^[27],对细菌和宿主的协同进化提出了新见解。相信通过多学科的融合,必将为病原菌基础研究带来新的契机,并为病原菌的防治(疫苗及抗菌药物)研究带来新思路。例如,如果保留参与侵袭的前期效应分子,仅对参与诱导细胞焦亡的后期效应蛋白失活,理论上就能够保证疫苗菌株有效进入巨噬细胞,并能够保证巨噬细胞可以有效杀灭细菌,将其表面抗原递呈给机体免疫系统,建立长效细胞免疫。

参考文献

- [1] Ogawa M, Handa Y, Ashida H, Suzuki M, Sasakawa C. The versatility of Shigella effectors. *Nature reviews*, 2008, 6(1): 11-16.
- [2] Hooper LV. Do symbiotic bacteria subvert host immunity? *Nature reviews*, 2009, 7(5): 367-374.
- [3] Bingle LE, Bailey CM, Pallen MJ. Type VI secretion: a beginner's guide. *Current opinion in microbiology*, 2008, 11(1): 3-8.

- [4] Blocker A, Komoriya K, Aizawa S. Type III secretion systems and bacterial flagella: insights into their function from structural similarities. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003, 100(6): 3027-3030.
- [5] Schroeder GN, Hilbi H. Molecular pathogenesis of *Shigella* spp.: controlling host cell signaling, invasion, and death by type III secretion. *Clinical microbiology reviews*, 2008, 21(1): 134-156.
- [6] Marteyn B, West NP, Browning DF, Cole JA, Shaw JG, Palm F, Mounier J, Prevost MC, Sansonetti P, Tang CM. Modulation of *Shigella* virulence in response to available oxygen in vivo. *Nature*, 2010, 465(7296): 355-358.
- [7] Epler CR, Dickenson NE, Olive AJ, Picking WL, Picking WD. Liposomes recruit IpaC to the *Shigella flexneri* type III secretion apparatus needle as a final step in secretion induction. *Infection and immunity*, 2009, 77(7): 2754-2761.
- [8] Roehrich AD, Martinez-Argudo I, Johnson S, Blocker AJ, Veenendaal AK. The extreme C terminus of *Shigella flexneri* IpaB is required for regulation of type III secretion, needle tip composition, and binding. *Infection and immunity*, 2010, 78(4): 1682-1691.
- [9] Parsot C. *Shigella* type III secretion effectors: how, where, when, for what purposes? *Current opinion in microbiology*, 2009, 12(1): 110-116.
- [10] Zhu L, Zhao G, Stein R, Zheng X, Hu W, Shang N, Bu X, Liu X, Wang J, Feng E, Wang B, Zhang X, Ye Q, Huang P, Zeng M, Wang H. The proteome of *Shigella flexneri* 2a 2457T grown at 30 and 37 degrees C. *Mol Cell Proteomics*, 2010, 9(6): 1209-1220.
- [11] 史兆兴, 王恒樑, 冯尔玲, 黄留玉, 苏国富. 志贺菌与宿主细胞之间相互作用的研究进展. 军事医学科学院院刊 (*Bulletin of the Academy of Military Medical Sciences*), 2003, 27(5): 373-376.
- [12] Fink SL, Cookson BT. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. *Infection and immunity*, 2005, 73(4): 1907-1916.
- [13] Suzuki T, Franchi L, Toma C, Ashida H, Ogawa M, Yoshikawa Y, Mimuro H, Inohara N, Sasakawa C, Nunez G. Differential regulation of caspase-1 activation, pyroptosis, and autophagy via Ipaf and ASC in *Shigella*-infected macrophages. *PLoS pathogens*, 2007, 3(8): e111.
- [14] Hilbi H. Bacterial jailbreak sounds cellular alarm: phagosome membrane remnants trigger signaling. *Cell host & microbe*, 2009, 6(2): 102-104.
- [15] Pendaries C, Tronchere H, Arbibe L, Mounier J, Gozani O, Cantley L, Fry MJ, Gaits-Iacovoni F, Sansonetti PJ, Payrastré B. PtdIns5P activates the host cell PI3-kinase/Akt pathway during *Shigella flexneri* infection. *The EMBO journal*, 2006, 25(5): 1024-1034.
- [16] Clark CS, Maurelli AT. *Shigella flexneri* inhibits staurosporine-induced apoptosis in epithelial cells. *Infection and immunity*, 2007, 75(5): 2531-2539.
- [17] Faherty CS, Maurelli AT. Spa15 of *Shigella flexneri* is secreted through the type III secretion system and prevents staurosporine-induced apoptosis. *Infection and immunity*, 2009, 77(12): 5281-5290.
- [18] Kim M, Ogawa M, Fujita Y, Yoshikawa Y, Nagai T, Koyama T, Nagai S, Lange A, Fassler R, Sasakawa C. Bacteria hijack integrin-linked kinase to stabilize focal adhesions and block cell detachment. *Nature*, 2009, 459(7246): 578-582.
- [19] Mandic-Mulec I, Weiss J, Zychlinsky A. *Shigella flexneri* is trapped in polymorphonuclear leukocyte vacuoles and efficiently killed. *Infection and immunity*, 1997, 65(1): 110-115.
- [20] Rohde JR, Breitkreutz A, Chenal A, Sansonetti PJ, Parsot C. Type III secretion effectors of the IpaH family are E3 ubiquitin ligases. *Cell host & microbe*, 2007, 1(1): 77-83.
- [21] Kim DW, Lenzen G, Page AL, Legrain P, Sansonetti PJ, Parsot C. The *Shigella flexneri* effector OspG interferes with innate immune responses by targeting ubiquitin-conjugating enzymes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102(39): 14046-14051.
- [22] Li H, Xu H, Zhou Y, Zhang J, Long C, Li S, Chen S, Zhou JM, Shao F. The phosphothreonine lyase activity of a bacterial type III effector family. *Science*, 2007, 315(5814): 1000-1003.
- [23] Zurawski DV, Mummy KL, Faherty CS, McCormick BA, Maurelli AT. *Shigella flexneri* type III secretion system effectors OspB and OspF target the nucleus to downregulate the host inflammatory response via interactions with retinoblastoma protein. *Molecular microbiology*, 2009, 71(2): 350-368.
- [24] Newton HJ, Pearson JS, Badea L, Kelly M, Lucas M, Holloway G, Wagstaff KM, Dunstone MA, Sloan J, Whisstock JC, Kaper JB, Robins-Browne RM, Jans DA, Frankel G, Phillips AD, Coulson BS, Hartland EL. The type III effectors NleE and NleB from enteropathogenic *E. coli* and OspZ from *Shigella* block nuclear translocation of NF-kappaB p65. *PLoS pathogens*, 2010, 6(5): e1000898.

- [25] Sperandio B, Regnault B, Guo J, Zhang Z, Stanley SL, Jr., Sansonetti PJ, Pedron T. Virulent *Shigella flexneri* subverts the host innate immune response through manipulation of antimicrobial peptide gene expression. *The Journal of experimental medicine*, 2008, 205(5): 1121-1132.
- [26] DuPont HL, Levine MM, Hornick RB, Formal SB. Inoculum size in shigellosis and implications for expected mode of transmission. *The Journal of infectious diseases*, 1989, 159(6): 1126-1128.
- [27] Klink BU, Barden S, Heidler TV, Borchers C, Ladwein M, Stradal TE, Rottner K, Heinz DW. Structure of *Shigella* IpgB2 in complex with human RhoA: implications for the mechanism of bacterial guanine nucleotide exchange factor mimicry. *The Journal of biological chemistry*, 2010, 285(22): 17197-17208.

Type Three Secretion System and Pathogenesis of *Shigella* spp. —— A review

Li Zhu, Hengliang Wang*

(Beijing Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China)

Abstract: The powerful weapon of *Shigella* spp. is Type Three Secretion System, which remains the focus of pathogenic research. The regulation and function of Type Three Secretion System of *Shigella* spp. are summarized in this review.

Keywords: *Shigella* spp.; Type Three Secretion System; pathogenesis

(本文责编: 张晓丽)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (30470101 and 30700035)

* Corresponding author. Tel: +86-10-66948836; Fax: +86-10-63802181; E-mail: wanghl@nic.bmi.ac.cn

Received: 12 April 2010/Revised: 5 July 2010

《微生物学报》投稿方式

从2006年起,本刊采用“稿件远程处理系统”,全面实行网上投稿、网上审稿、网上查询等方式进行工作。欢迎广大作者通过登陆本刊网站进行投稿和查询。

- (1) 远程投稿:请先登陆本刊网站 <http://journals.im.ac.cn/actamicrocn>, 点击“作者投稿”。如果您是第一次通过“远程”给本刊投稿,请先进行“注册”,注册成功后再进行投稿。如果曾在本刊网站投过稿,则可直接投稿。如果忘了用户名和密码,请联系本刊编辑部找回登录口令。
- (2) 收稿回执:编辑部看到远程投稿后,当日或者次日给作者发“收稿回执”,通知作者投稿成功。
- (3) 编辑部内审:编辑看到远程投稿后,还要对稿件进行内审。内审会有2个结果,直退或受理,请接到“受理通知”的作者再补交其它材料(纸样介绍信和稿件、受理费)。
- (4) 邮寄纸样:为了保护知识产权,务必请作者提供“研究内容所属单位”出具的介绍信(请到本刊网页的“下载专区”中下载“介绍信”模板);为了核实文中的图、表等内容,还需要提供一份纸质稿件。
- (5) 受理费:100元审稿费。按照“稿件受理通知”中提供的详细地址办理,务必通过邮局汇款,切忌夹在纸样材料中随信邮寄!【为了便于查找,请在汇款单上注明“稿件编号”。】