



布鲁氏菌逃逸宿主的抗感染免疫机制

权伍荣, 杨咏洁*

延边大学农学院, 吉林 延吉 133002

摘要: 布鲁氏菌病是由布鲁氏菌引发的世界范围的人兽共患传染病。布鲁氏菌为兼性胞内寄生菌, 无典型的毒力因子, 但却有很强的致病性, 常引发人和动物的慢性感染。逃逸宿主的抗感染免疫反应是慢性感染的先决条件, 这种能力对于布鲁氏菌的毒力来说似乎也越来越关键。作为成功的致病性病原菌, 布鲁氏菌采用“隐秘的”策略以逃避或抑制固有免疫、调节适应性免疫, 从而在宿主细胞内建立长期的持续性感染。本文将围绕布鲁氏菌逃逸宿主的抗感染免疫的分子机制进行阐述, 旨在阐明布鲁氏菌毒力的新见解, 这很可能为布病的预防开辟新的途径。

关键词: 布鲁氏菌, 固有免疫, 适应性免疫, 逃逸

抗感染免疫是指机体抵御病原体感染的能力, 包括固有免疫和适应性免疫。机体在防御病原体感染过程中, 抗感染免疫(免疫防御)发挥非常重要的作用。病原体一旦入侵机体, 宿主通过抗感染免疫来监测、防御并清除入侵的病原体, 而病原体为了能够在宿主体内生存, 在进化过程中也形成了多种有效的生存策略以逃避机体对自身的识别和清除、逃逸或拮抗宿主的免疫攻击。不同的病原体逃逸机体的抗感染免疫机制不尽相同, 但大体可归纳为3类即隐匿、诱变和抑制^[1]。隐匿是指病原体通过感染免疫细胞本身或寄生于免疫应答不易到达之处而逃逸免疫攻击; 诱变是指病原体通过改变自身的抗原特性, 从而逃逸业已诱生的免疫应答的作用; 抑制是指病原体通过

其结构和非结构产物, 拮抗、阻断和抑制机体的免疫应答。

布鲁氏菌是一种典型胞内寄生的、革兰氏阴性小球杆菌。它虽然无典型的毒力因子(如外毒素、荚膜、菌毛、鞭毛), 但却有很强的致病性。其致病性的关键在于能够适应环境的变化, 维持自己在专职的吞噬细胞(包括巨噬细胞和树突状细胞)及胎盘滋养层细胞内长期存活^[2-4]。布鲁氏菌作为成功的致病性病原菌, 采用“隐秘的”策略以逃避或抑制固有免疫、调节适应性免疫, 从而建立慢性、持续性感染。慢性感染意味着病原体毒力和宿主抵抗力间处于平衡状态^[5]。尽管布鲁氏菌被称为“隐秘的”病原体, 这并不意味着机体的免疫系统完全看不见它们。其实, 免疫系统可以检

*通信作者。Tel: +86-433-2435549; Fax: +86-433-2423458; E-mail: yjyang@ybu.edu.cn

收稿日期: 2015-08-11; 修回日期: 2016-01-27; 网络出版日期: 2016-02-17

测到它们并诱发特异的免疫反应。在感染的初期或急性期, 机体能否及时控制布鲁氏菌的复制、成功消灭其感染, 固有免疫系统是关键所在。但在感染的后期, 建立有效的适应性免疫是十分必要的^[6]。适应性免疫能够帮助机体清除感染, 建立具有记忆功能的特异性免疫。

1 布鲁氏菌逃避固有免疫

固有免疫又称非特异性免疫, 它是个体与生俱有的, 是机体抵抗病原微生物感染的第一道防线, 包括多种效应细胞和分子, 如噬中性粒细胞、巨噬细胞、补体和NK细胞等。机体能否及时控制、消灭病原体感染, 固有免疫系统是关键所在。在布鲁氏菌感染的初期, 固有免疫系统能够控制其复制, 还能够与适应性免疫相联系, 为宿主提供生成强烈的Th1免疫应答的环境。布鲁氏菌作为成功的病原体, 它采取“隐秘的”方式来对付固有免疫系统, 从而避免被模式识别受体(Pattern recognition receptors, PRRs)持续识别, 同时也避免了引发强烈的炎症反应^[7-8]。PRRs包括细胞膜表面的Toll样受体(TLRs)^[9]、胞浆的Nod样受体(NLRs)^[10]和补体^[11]。这些受体的功能类似于“条形码”一样, 通过识别保守的病原体相关分子模式(Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)的特征性组合, 能够识别病原体并帮助机体区分细菌、病毒和寄生虫^[12]。而机体主要通过补体和TLRs的激活引发典型的抗菌反应^[13]。

然而在布鲁氏菌感染期间, 这些典型的抗菌反应却无法看到。原因是布鲁氏菌表面特殊的结构特征不能激活补体和TLRs, 因而不能引发强烈的固有免疫反应。确实, 布鲁氏菌没有明显的毒力因子, 它分子表面的脂多糖(LPS)、含鸟氨酸的脂质、脂蛋白、鞭毛等都是很弱的固有免疫诱导剂。这些结构缺乏标记的PAMPs活性, 因此某种程度上可以逃避PRRs的识别^[14]。如布鲁氏菌

LPS的脂质A(Lipid A)可以逃避TLR4的识别, 因为Lipid A含有更长的脂肪酸链(C₂₈), 而典型的LPS脂肪酸链为(C₁₂-C₁₆), 这种修饰大大降低了TLR4诱发的炎症反应^[15]。除了逃避TLR4的识别, 布鲁氏菌通过生成鞭毛蛋白阻止TLR5的激活^[16]。因为鞭毛蛋白缺乏激活TLR5的结构域, 因此无法激活TLR5介导的炎症反应^[17]。此外, 布鲁氏菌通过分泌效应蛋白Btp1/TcpB, 诱导信号蛋白MAL的泛素化降解, 从而抑制TLR2、TLR4的信号^[18-21]。而且, 布鲁氏菌Btp1/TcpB还可以抑制DCs的成熟使其处于中间成熟期, 从而抑制促炎因子TNF- α 和IL-12的分泌^[19,22]。另外, 布鲁氏菌LPS的O-抗原缺乏自由羟基, 因此不能与补体C3结合, 从而抑制促炎补体C3a和C5a的生成^[7]。布鲁氏菌由于缺乏标记的PAMPs活性成分, 因此可以逃避固有免疫系统的识别, 从而避免宿主细胞的全面活化。这将为布鲁氏菌控制布氏小体(Brucella-containing vacuole, BCV)到达内质网(endoplasmic reticulum, ER)处建立复制小室提供了一段时间。复制小室的形成有利于布鲁氏菌抵制恶劣的环境, 保护其免于体液免疫的杀伤以及吞噬细胞的吞噬作用^[8,23]。研究表明: 布鲁氏菌在定居于宿主巨噬细胞的ER处之前, 宿主完全有能力与其搏斗^[24]。因此可以说宿主的巨噬细胞或树突状细胞(DCs)的ER是布鲁氏菌安全的港湾, 它需要利用一些生存机制才能到达以避免被免疫系统摧毁。另外, 布鲁氏菌在吞噬细胞内部可以控制感染细胞的生理活动, 这也为其提供了颠覆免疫反应的机会。

2 布鲁氏菌调节适应性免疫

适应性免疫又称获得性免疫、特异性免疫, DCs是调节适应性免疫的中枢^[25]。然而, 布鲁氏菌通过进化能够干涉从固有免疫到适应性免疫的传输信号, 从而颠覆DCs的功能以逃避宿主免疫

系统的攻击。研究表明:布鲁氏菌可以在体外^[19]或体内^[3]的DCs内进行快速增殖。而且, *B. abortus* 2308和*B. suis* 1330能够在体外阻碍DCs的表型成熟^[19,22]。的确,布鲁氏菌感染的DCs表现为II类主要组织相容性复合体(MHC II)、CD80和CD86共刺激分子表达量低,这抑制了DCs表型成熟。DCs的成熟决定抗原提呈和T淋巴细胞的激活。不成熟的DCs即表现为不分泌促炎性细胞因子TNF- α 和IL-12、无效的抗原提呈给未致敏的T细胞。

适应性免疫是为机体提供记忆的关键,也是疫苗接种持久性的必不可少的特性。细胞因子在免疫反应中扮演关键的角色,它不仅能够调节天然和适应性免疫,还能够指导免疫相关细胞的免疫反应。布病中最关键的细胞因子有IL-12、IFN- γ 和TNF- α ^[8,26-27]。TNF- α 能够强烈地激活吞噬细胞的杀菌活性;IL-12可以引发Th1免疫反应从而生成IFN- γ ;而IFN- γ 介导的I型免疫反应是清除布鲁氏菌所必需的^[28],因此它也是布病中最关键的细胞因子^[6,29-30]。机体感染布鲁氏菌后,主要通过3种适应性免疫反应抵御感染。(1)由CD4+, CD8+和 $\gamma\delta$ T细胞生成IFN- γ ,它能够激活巨噬细胞的杀菌活性以阻止布鲁氏菌在胞内的存活。(2)由CD8+和 $\gamma\delta$ T细胞产生的细胞毒性,它可以杀死感染的巨噬细胞。(3)Th1型抗体亚型,如IgG2a和IgG3,可以调理布鲁氏菌以促进吞噬溶酶体的吞噬降解。如,很多血清被动转移试验表明体液免疫对鼠源布病具有一定意义^[28]。

布病的一个显著特征是布鲁氏菌能够在宿主细胞内长期存活。因此,它的最终目标就是在宿主体内建立慢性感染。研究表明,慢性感染布鲁氏菌的宿主体内的免疫力被抑制。如,感染鼠脾脏内的CD4+和CD25+ T细胞数量增加,它们能够调节效应T淋巴细胞,有助于*B. abortus*的持续性感染^[31]。而利用抗体封闭鼠的CD4+和CD25+ T细胞,则可以清除靶器官的布鲁氏菌^[31]。另外,CD4+和MHC II类A β 缺陷的缺失鼠比野生鼠更易

于清除布鲁氏菌感染^[4]。免疫抑制将引起机体对感染的布鲁氏菌(肝、脾和淋巴结处)清除不足^[32],由于CD8+ T淋巴细胞的激活被抑制,巨噬细胞和DCs的募集逐渐降低^[33]。而且,布鲁氏菌通过减少IL-12的分泌、抑制感染的DCs刺激活化T细胞,以阻碍保护性Th1免疫反应^[19]。结果,布鲁氏菌感染DCs后进入半成熟表型即细胞表面的MHC II类分子和共刺激分子均低表达,二者是DCs提呈外源性抗原给特异性T细胞所必需的^[22]。布鲁氏菌很可能通过阻止DCs的全面激活,利用DCs免疫耐受的特性以颠覆免疫反应。研究表明:迁移的DCs也能够诱导免疫耐受^[34]。布鲁氏菌感染的DCs呈现半成熟表型很可能有助于诱导机体的免疫耐受以建立持续的慢性感染。人类的慢性布病患者表现为转化生长因子 β (TGF- β)依赖的Th1免疫反应被抑制,由于不成熟的DCs与未致敏的CD4+ T细胞相互作用诱导了T调节细胞的分化^[35]。此外,鼠体内IL10水平的降低有助于宿主抵抗布鲁氏菌感染^[36]。这表明布鲁氏菌通过阻碍抗原提呈以影响固有免疫和适应性免疫间的相互作用。

TLRs在激活固有免疫反应、抵御微生物感染方面扮演很重要的角色。在感染期间,TLR2、TLR4和TLR9是很重要的感应细菌感染的受体。因此,布鲁氏菌利用其分泌蛋白干扰感染的DCs的TLR依赖路径,以阻碍DCs的成熟。3种布鲁氏菌即*B. abortus*、*B. melitensis*和*B. ovis*编码Toll/IL1 receptor(TIR)domain-containing protein (TcpB)蛋白^[19,37]。TcpB也称为Btp1,可以阻碍TLR2和TLR4介导的NF- κ B的激活并抑制DCs的成熟^[18-19]。TIR结构域含有的接头蛋白(TIR domain-containing adaptor protein,TIRAP)可以募集信号接头蛋白MyD88去激活TLR2和TLR4^[38]。TcpB可以模拟TIRAP分子的特性从而有效地阻断TIRAP诱导的TLR2和TLR4的激活^[20]。而*B. abortus* Btp1突变株则能够部分地促进DCs的成熟并增加TNF- α 和

IL-12的分泌^[19]。最近的研究表明: TcpB/ Btp1作为一个新的适应性免疫入侵的效应器, 能够抑制CD8+T细胞的杀伤作用。由于Btp1能够与磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PI(4,5)P2)或PI(3,4,5)P3结合, 这就抑制了免疫突触的抗原提呈细胞的激活从而抑制CD8+T细胞的杀伤作用^[26]。

本课题组前期利用抑制性差减杂交(SSH)技术, 构建了绵羊响应布鲁氏菌强毒株*B. melitensis*和疫苗株*B. suis* S2白细胞层差减 cDNA 文库, 筛选获得了绵羊差异表达基因-程序性细胞死亡因子10 (programmed cell death 10, PDCD10)^[39]。PDCD10又称为CCM3, 它是一个新的、高度保守的接头蛋白。它含有2个保守的功能结构域: N末端二聚体结构域和C末端focal adhesion targeting (FAT)同源结构域, 其中C末端FAT同源结构域与粘着斑激酶(focal adhesion kinases, FAK)的FAT结构域在空间结构上高度相似^[40]。据报道, 在人类免疫缺陷病毒(HIV)感染过程中, HIV病毒或其表面gp120糖蛋白能够引发FAK的FAT结构域与CD4+分子的胞吞基序结合, 从而诱导非感染的T细胞的凋亡, 这将有利于病毒的融合和复制^[41]。因此, 我们推测布鲁氏菌很可能像HIV一样, 利用其表面的某个膜蛋白或其分泌的效应蛋白, 引发PDCD10分子与CD4+分子结合, 从而逃避机体的免疫反应。新的免疫入侵效应器的发现能够进一步解释布鲁氏菌逃逸适应性免疫反应的进化机制, 而理解免疫逃逸的特异机制是设计有效的免疫保护性疫苗的前提条件。

3 小结和展望

固有免疫系统利用PRRs精确地发现入侵的病原体后, 机体被诱发有效的免疫反应(包括固有免疫和适应性免疫反应)抵御病原体感染。然而, 很多成功的病原体已经进化了多重且有效的策略以逃避或颠覆宿主的防御机制, 布鲁氏菌就是其中成功的典范之一。它采取“隐秘的”方式入侵宿主

细胞, 避免被PRRs识别从而逃避免疫监测, 但这并不意味着机体完全无法监测到它们。其实, 机体仍然能够监测到布鲁氏菌并形成特异性的免疫反应。结果, 典型的细胞杀菌活性不能被有效地激活, 生成的免疫反应不足以清除布鲁氏菌, 相反却引发肉芽肿样的炎症。最终导致布鲁氏菌和宿主的抵抗力间长期处于平衡状态, 允许其在胞内长期存活。

目前, 国内外研究学者所面临的最大的挑战就是布鲁氏菌引发宿主的免疫抑制。一些研究表明, 效应T细胞阻碍性激活以及巨噬细胞和DC激活的逐渐减少很可能是由于免疫抑制引起的^[33]。这也可以解释为什么靶器官的布鲁氏菌清除不足。而且, 布鲁氏菌诱导DCs呈现半成熟表型很可能导致机体发生免疫耐受以维持慢性感染。那么, 布鲁氏菌是如何诱导DCs呈现半成熟表型而引发机体的免疫耐受? 又是通过何种方式逃逸、调节甚至颠覆宿主的免疫反应? 我们该如何解除宿主的免疫抑制? 这些问题的阐明将有助于研发用于治疗或预防布病的有效药物及疫苗。

参考文献

- [1] 周光炎. 免疫学原理. 第3版. 北京: 科学出版社, 2013.
- [2] Copin R, Vitry MA, Mambres DH, Machelart A, De Trez C, Vanderwinden JM, Magez S, Akira S, Ryffel B, Carlier Y, Letesson JJ, Muraille E. In situ microscopy analysis reveals local innate immune response developed around *Brucella* infected cells in resistant and susceptible mice. *PLoS Pathogens*, 2012, 8(3): e1002575.
- [3] Archambaud C, Salcedo SP, Lelouard H, Devillard E, de Bovis B, van Rooijen N, Gorvel JP, Malissen B. Contrasting roles of macrophages and dendritic cells in controlling initial pulmonary *Brucella* infection. *European Journal of Immunology*, 2010, 40(12): 3458-3471.
- [4] Martirosyan A, Gorvel JP. *Brucella* evasion of adaptive immunity. *Future Microbiology*, 2013, 8(2): 147-154.
- [5] Monack DM, Mueller A, Falkow S. Persistent bacterial infections: the interface of the pathogen and the host immune system. *Nature Reviews Microbiology*, 2004, 2(9): 747-765.

- [6] Baldwin CL, Goenka R. Host immune responses to the intracellular bacteria *Brucella*: does the bacteria instruct the host to facilitate chronic infection? *Critical Reviews in Immunology*, 2006, 26(5): 407-442.
- [7] Barquero-Calvo E, Chaves-Olarte E, Weiss DS, Guzmán-Verri C, Chaxón-Díaz C, Rucavado A, Moriyón I, Moreno E. *Brucella abortus* uses a stealthy strategy to avoid activation of the innate immune system during the onset of infection. *PLoS One*, 2007, 2(7): e631.
- [8] Martirosyan A, Moreno E, Gorvel JP. An evolutionary strategy for a stealthy intracellular *Brucella* pathogen. *Immunological Reviews*, 2011, 240(1): 211-234.
- [9] Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nature Immunology*, 2004, 5(10): 987-995.
- [10] Franchi L, Park JH, Shaw MH, Marina-Garcia N, Chen G, Kim YG, Núñez G. Intracellular NOD-like receptors in innate immunity, infection and disease. *Cellular Microbiology*, 2008, 10(1): 1-8.
- [11] Snyderman R, Gewurz H, Mergenhagen SE. Interactions of the complement system with endotoxic lipopolysaccharide. Generation of a factor chemotactic for polymorphonuclear leukocytes. *The Journal of Experimental Medicine*, 1968, 128(2): 259-275.
- [12] Hoebe K, Janssen E, Beutler B. The interface between innate and adaptive immunity. *Nature Immunology*, 2004, 5(10): 971-974.
- [13] De Jong MF, Rolán HG, Tsolis RM. Innate immune encounters of the (type) 4th kind: *Brucella*. *Cellular Microbiology*, 2010, 12(9): 1195-1202.
- [14] Gorvel JP. *Brucella*: a Mr "Hide" converted into Dr Jekyll. *Microbes and Infection*, 2008, 10(9): 1010-1013.
- [15] Lapaque N, Takeuchi O, Corrales F, Akira S, Moriyon I, Howard JC, Gorvel JP. Differential inductions of TNF- α and IGTP, IIGP by structurally diverse classic and non-classic lipopolysaccharides. *Cellular Microbiology*, 2006, 8(3): 401-413.
- [16] Andersen-Nissen E, Smith KD, Strobe KL, Barrett SLR, Cookson BT, Logan SM, Aderem A. Evasion of Toll-like receptor 5 by flagellated bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102(26): 9247-9252.
- [17] Lapaque N, Muller A, Alexopoulou L, Howard JC, Gorvel JP. *Brucella abortus* induces Irgm3 and Irga6 expression via type-I IFN by a MyD88-dependent pathway, without the requirement of TLR2, TLR4, TLR5 and TLR9. *Microbial Pathogenesis*, 2009, 47(6): 299-304.
- [18] Cirli C, Wieser A, Yadav M, Duerr S, Schubert S, Fischer H, Stappert D, Wantia N, Rodriguez N, Wagner H, Svanborg C, Miethke T. Subversion of Toll-like receptor signaling by a unique family of bacterial Toll/interleukin-1 receptor domain-containing proteins. *Nature Medicine*, 2008, 14(4): 399-406.
- [19] Salcedo SP, Marchesini MI, Lelouard H, Fugier E, Jolly G, Balor S, Muller A, Lapaque N, Demaria O, Alexopoulou L, Comerci DJ, Ugalde RA, Pierre P, Gorvel JP. *Brucella* control of dendritic cell maturation is dependent on the TIR-containing protein btp1. *PLoS Pathogens*, 2008, 4(2): e21.
- [20] Radhakrishnan GK, Yu QQ, Harms JS, Splitter GA. *Brucella* TIR domain-containing protein mimics properties of the Toll-like receptor adaptor protein TIRAP. *The Journal of Biological Chemistry*, 2009, 284(15): 9892-9898.
- [21] Sengupta D, Koblansky A, Gaines J, Brown T, West AP, Zhang DK, Nishikawa T, Park SG, Roop RM II, Ghosh S. Subversion of innate immune responses by *Brucella* through the targeted degradation of the TLR signaling adapter, MAL. *The Journal of Immunology*, 2010, 184(2): 956-964.
- [22] Billard E, Dornand J, Gross A. *Brucella suis* prevents human dendritic cell maturation and antigen presentation through regulation of tumor necrosis factor alpha secretion. *Infection and Immunity*, 2007, 75(10): 4980-4989.
- [23] Atluri VL, Xavier MN, de Jong MF, den Hartigh AB, Tsolis RM. Interactions of the human pathogenic *Brucella* species with their hosts. *Annual Review of Microbiology*, 2011, 65(1): 523-541.
- [24] Starr T, Ng TW, Wehrly TD, Knodler LA, Celli J. *Brucella* intracellular replication requires trafficking through the late endosomal/lysosomal compartment. *Traffic*, 2008, 9(5): 678-694.
- [25] Kapsenberg ML. Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization. *Nature Reviews Immunology*, 2003, 3(12): 984-993.
- [26] Durward M, Radhakrishnan G, Harms J, Bareiss C, Magnani D, Splitter GA. Active evasion of CTL mediated killing and low quality responding CD8+T cells contribute to persistence of brucellosis. *PLoS One*, 2012, 7(4): e34925.
- [27] Skendros P, Pappas G, Boura P. Cell-mediated immunity in human brucellosis. *Microbes and Infection*, 2011, 13(2): 134-142.
- [28] Goenka R, Parent MA, Elzer PH, Baldwin CL. B cell-deficient mice display markedly enhanced resistance to the intracellular

- bacterium *Brucella abortus*. *The Journal of Infectious Diseases*, 2011, 203(8): 1136-1146.
- [29] Golding B, Scott DE, Scharf O, Huang LY, Zaitseva M, Lapham C, Eller N, Golding H. Immunity and protection against *Brucella abortus*. *Microbes and Infection*, 2001, 3(1): 43-48.
- [30] Yingst S, Hoover DL. T cell immunity to brucellosis. *Critical Reviews in Microbiology*, 2003, 29(4): 313-331.
- [31] Pasquali P, Thornton AM, Vendetti S, Pistoia C, Petrucci P, Tarantino M, Pesciaroli M, Ruggeri F, Battistoni A, Shevach EM. CD4+CD25+T regulatory cells limit effector T cells and favor the progression of brucellosis in BALB/c mice. *Microbes and Infection*, 2010, 12(1): 3-10.
- [32] Hort GM, Weisenburger J, Borsdorf B, Peters C, Banai M, Hahn H, Jacob J, Mielke MEA. Delayed type hypersensitivity-associated disruption of splenic periarteriolar lymphatic sheaths coincides with temporary loss of IFN- γ production and impaired eradication of bacteria in *Brucella abortus*-infected mice. *Microbes and Infection*, 2003, 5(2): 95-106.
- [33] Rolán HG, Tsolis RM. Mice lacking components of adaptive immunity show increased *Brucella abortus virB* mutant colonization. *Infection and Immunity*, 2007, 75(6): 2965-2973.
- [34] Lutz MB, Schuler G. Immature, semi-mature and fully mature dendritic cells: which signals induce tolerance or immunity? *Trends in Immunology*, 2002, 23(9): 445-449.
- [35] Elfaki MG, Al-Hokail AA. Transforming growth factor β production correlates with depressed lymphocytes function in humans with chronic brucellosis. *Microbes and Infection*, 2009, 11(14/15): 1089-1096.
- [36] Fernandes DM, Baldwin CL. Interleukin-10 down-regulates protective immunity to *Brucella abortus*. *Infection and Immunity*, 1995, 63(3): 1130-1133.
- [37] Kenny EF, O'Neill LAJ. Signalling adaptors used by Toll-like receptors: an update. *Cytokine*, 2008, 43(3): 342-349.
- [38] Kagan JC, Medzhitov R. Phosphoinositide-mediated adaptor recruitment controls toll-like receptor signaling. *Cell*, 2006, 125(5): 943-955.
- [39] Yang YJ, Liu ZS, Lu SY, Li C, Hu P, Li YS, Liu NN, Tang F, Xu YM, Zhang JH, Li ZH, Feng XL, Zhou Y, Ren HL. Molecular cloning, expression and characterization of programmed cell death 10 from sheep (*Ovis aries*). *Gene*, 2015, 558(1): 65-74.
- [40] Li XF, Zhang R, Zhang HF, He Y, Ji WD, Min W, Boggon TJ. Crystal structure of CCM3, a cerebral cavernous malformation protein critical for vascular integrity. *The Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(31): 24099-24107.
- [41] Garron ML, Arthos J, Guichou JF, McNally J, Cicala C, Arold ST. Structural basis for the interaction between focal adhesion kinase and CD4. *Journal of Molecular Biology*, 2008, 375(5): 1320-1328.

Evasion of anti-infectious immunity by *Brucella* - A review

Wurong Quan, Yongjie Yang*

Agricultural College of Yanbian University, Yanji 133002, Jilin Province, China

Abstract: Brucellosis, caused by *Brucella* species, is a worldwide zoonosis. As facultative intracellular pathogens, *Brucella* possess non-classical virulence factor, but its virulence is very powerful and can elicit chronic infections of both animals and humans. Evasion of host anti-infectious immunity is a prerequisite for chronic infections, this ability appears increasingly crucial for *Brucella* virulence. As successful pathogens, *Brucella* can escape or suppress innate immunity and modulate adaptive immunity to establish long lasting infections in host cells. In this review, we address the molecular mechanisms of *Brucella* to evade anti-infectious immunity. This will shed new insights on *Brucella* virulence and will, potentially, open new prophylactic avenues.

Keywords: *Brucella*, innate immunity, adaptive immunity, evasion

(本文责编: 张晓丽)

*Corresponding author. Tel: +86-433-2435549; Fax: +86-433-2423458; E-mail: yiyang@ybu.edu.cn

Received: 11 August 2015; Revised: 27 January 2016; Published online: 17 February 2016