



# 嗜肺军团菌调控宿主细胞骨架的研究进展

方艺津, 陈涛涛, 欧阳松应\*

福建师范大学生命科学学院, 福州 350117

\* 联系人, E-mail: [ouyangsy@fjnu.edu.cn](mailto:ouyangsy@fjnu.edu.cn)

收稿日期: 2024-08-16; 接受日期: 2024-12-03; 网络版发表日期: 2025-01-08

国家重点研发计划(批准号: 2021YFC2301403)和国家自然科学基金(批准号: 82225028, 82172287)资助

**摘要** 宿主细胞利用抗菌蛋白、病原体限制性区隔化和细胞死亡等策略来防御胞内病原体. 近年来大量的研究表明, 细胞骨架的主要组成成分——微丝、微管、中间丝以及隔膜, 在维持细胞形态结构、细胞运动以及物质运输等方面发挥着重要作用, 在对病原体识别及清除中也至关重要. 为了实现侵染及胞内复制, 致病菌包括嗜肺军团菌等已进化出复杂的策略(如效应蛋白或毒力因子)劫持宿主细胞的细胞骨架, 以促进胞内复制及细胞间传播. 本文主要从细胞骨架组成、嗜肺军团菌致病机制及其对细胞骨架的调控机制等方面进行综述, 以期为病原菌感染机制及相关疾病的治疗提供参考.

**关键词** 细胞骨架, 嗜肺军团菌, 效应蛋白

细胞骨架在维持细胞内稳态以及细胞功能中发挥重要作用. 在针对病原菌入侵的免疫反应中, 细胞骨架是宿主免疫中的决定性因素. 目前研究发现, 细菌病原体已经进化出多种机制来操纵宿主细胞骨架及相关蛋白, 以促进其在细胞内的复制和存活, 如嗜肺军团菌. 目前已有多篇文献报道效应蛋白与宿主细胞骨架存在相互作用. 因此, 本文主要从细胞骨架组成、嗜肺军团菌致病机制及其对宿主细胞骨架调控等方面进行综述.

## 1 细胞骨架组成概述

细胞骨架是构成细胞的基本成分, 在维持细胞形态结构、细胞运动以及物质运输等方面发挥重要作用.

同时细胞骨架是宿主发挥先天免疫以及细胞自卫的决定因素<sup>[1]</sup>. 细胞骨架主要包括微丝(microfilaments, MFs)、微管(microtubules, MTs)、中间丝(intermediate filaments, IFs)以及隔膜(septins)(图1)<sup>[2,3]</sup>. 微丝是细胞骨架的主要组成部分, 参与细胞迁移、细胞黏附、细胞分裂和肌肉收缩等许多基本过程<sup>[4]</sup>; 微管是真核细胞骨架的核心组成部分, 在细胞分裂、成形、运动和细胞内运输中起着重要作用<sup>[5]</sup>; 中间丝是真核细胞的主要细胞骨架和核骨架成分<sup>[6]</sup>; 隔膜是保守的细胞骨架GTP结合蛋白<sup>[7]</sup>.

### 1.1 微丝

微丝是由肌动蛋白螺旋状聚合形成的, 也称肌动蛋白丝(actin filament)<sup>[8]</sup>. 肌动蛋白在细胞中存在两种

**引用格式:** 方艺津, 陈涛涛, 欧阳松应. 嗜肺军团菌调控宿主细胞骨架的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2025, 55: 313–324

Fang Y J, Chen T T, Ouyang S Y. Advances on the regulation of host cytoskeleton by *Legionella pneumophila* (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2025, 55: 313–324, doi: [10.1360/SSV-2024-0250](https://doi.org/10.1360/SSV-2024-0250)

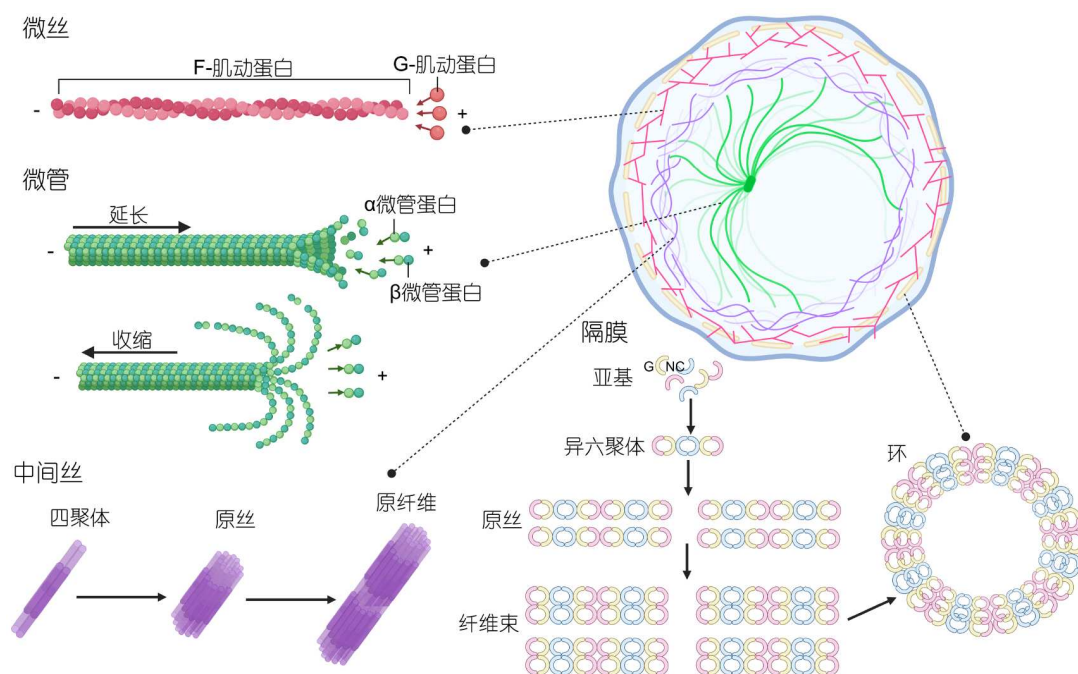


图 1 细胞骨架的组成成分及其分布<sup>[3]</sup>

Figure 1 The cytoskeletal components and intracellular distributions<sup>[3]</sup>

形式: 单体球状肌动蛋白(G-actin)和聚合丝状肌动蛋白(F-actin)<sup>[8]</sup>。在G-actin聚合形成F-actin后, 肌动蛋白的ATP酶活性大大增加, 将ATP水解成ADP<sup>[9]</sup>。F-actin的形成需要两个或三个G-actin预先组装, 即“成核”(nucleation)以形成肌动蛋白聚合和微丝生长的模板, 而成核过程受到细胞内成核蛋白因子(又称成核剂)的调控<sup>[10]</sup>。迄今为止, 已经鉴定出三大类真核成核剂: Arp2/3复合物、Formins和WH2结构域肌动蛋白结合结构域蛋白。肌动蛋白相关蛋白 2/3 (actin-related protein 2/3, Arp2/3)复合物促使支链肌动蛋白丝的形成, 但该过程需要成核促进因子(nucleation-promoting factor, NPF)的激活<sup>[11]</sup>。NPF包括蛋白质, 如Wiskott-Aldrich综合征蛋白(Wiskott-Aldrich syndrome protein, WASP)、神经WASP (neural WASP, N-WASP)、WASP家族verprolin同源蛋白(WAVE)以及WASP与SCAR的同系物(WASH)复合物<sup>[11]</sup>。Formin蛋白家族是保守的肌动蛋白聚合机器, 在调控肌动蛋白细胞骨架的重排中起着重要作用, 其具有两个特征性结构域: Formin同源1结构域(FH1)和Formin同源2结构域(FH2)<sup>[12]</sup>。FH1结构域结合前纤维蛋白Profilin向FH2结构域提供单体肌动蛋白; FH2结构域则介导Formins二聚化并催化肌动蛋白

单profiling聚合<sup>[12]</sup>。第三类肌动蛋白成核子家族, 包括Spire<sup>[13]</sup>和Cobl<sup>[14]</sup>, 包含肌动蛋白结合基序的串联重复序列, 如WH2结构域。这些串联肌动蛋白结合结构域可作为募集肌动蛋白单体的支架, 并与其他功能域协同进行F-actin的组装<sup>[15]</sup>。肌动蛋白成核在细胞活动中起着重要作用。有研究表明, 内体-内质网接触以磷脂酰肌醇-4-磷酸(phosphatidylinositol 4-phosphate, PI4P)的VAP(vesicle-associated protein)依赖性调节控制肌动蛋白成核和逆行运输功能<sup>[16]</sup>。在自噬体形成过程中LC3 (microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3)和STRAP (stress-responsive activator of p300, STRAP)通过成核促进因子JMY (junction-mediating and regulatory protein)调节肌动蛋白丝组装, 促进细胞凋亡<sup>[17]</sup>。此外, 在细胞核中的肌动蛋白还能参与转录、染色质重塑和pre-mRNA加工等过程<sup>[18]</sup>, 如Rho GTPases是一类肌动蛋白细胞骨架重排调节因子, 可以通过控制细胞质或核肌动蛋白动力学来调节基因表达<sup>[18]</sup>。

## 1.2 微管

微管是由13个平行的原丝(protofilaments)组成的

圆柱形结构, 原丝由 $\alpha$ 微管蛋白( $\alpha$ -tubulin)和 $\beta$ 微管蛋白( $\beta$ -tubulin)异二聚体组成<sup>[3]</sup>. 与肌动蛋白一样, 每个单体含有一个结合的核苷酸, 但微管蛋白使用鸟嘌呤核苷酸三磷酸鸟苷(GTP)和二磷酸鸟苷(GDP)代替三磷酸腺苷(ATP)和二磷酸腺苷(ADP)<sup>[8]</sup>. 微管是具有极性的高度动态的结构, 是细胞极化和迁移、细胞分裂以及胞内囊泡运输的基础<sup>[19]</sup>. 同时, 微管还为线粒体和其他细胞器在胞内的运输提供通道<sup>[20]</sup>, 也与程序性细胞死亡相关<sup>[21]</sup>. 微丝和微管在细胞内经历着不断重塑和重新分布的过程, 这种持续的变化对细胞骨架维持细胞结构和组织细胞运动以及免疫功能至关重要<sup>[22]</sup>.

### 1.3 细胞骨架与病原体感染

细胞骨架在病原体入侵宿主细胞中发挥着重要作用. 细菌细胞壁成分通过不同的受体促进与特定宿主细胞的附着, 病原菌利用细胞骨架的重排能力促进快速进入宿主细胞. 如李斯特菌内分泌素(internalin) InlA/InlB劫持E-钙黏蛋白(E-cadherin)介导的肌动蛋白重组以进入宿主细胞<sup>[23]</sup>. 沙门氏菌效应蛋白SipC和SipA在感染初始阶段由III型分泌系统(T3SS)依次分泌至宿主细胞. SipC促使肌动蛋白丝成核, SipA则通过结合稳定肌动蛋白丝, 进而导致细胞肌动蛋白网络的重组, 促进沙门氏菌侵袭宿主细胞<sup>[24]</sup>. 灿烂弧菌(*Vibrio splendidus*) AJ01新分泌的STPKLRR通过介导原肌球蛋白调节蛋白(tropomodulin) AjTmod磷酸化依赖性细胞骨架重排促进病原体内化<sup>[25]</sup>. 近期研究表明, 宿主巨噬细胞肌动蛋白细胞骨架的完整性是分枝杆菌进入所必需的<sup>[26]</sup>.

病原菌通过多种复杂的方式破坏细胞骨架相关信号通路来逃避宿主防御<sup>[27]</sup>. 康氏立克次体(*Rickettsia conorii*) RickA含有一个与肌动蛋白单体和WASP蛋白结合的WASP同源结构域(WH2), 它能够激活Arp2/3复合物, 促进肌动蛋白聚合和细胞内运动<sup>[28]</sup>. 沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*)的复制泡被包裹在宿主细胞骨架结构的支架中, 该支架由F-actin和中间丝网络组成, 它们协同作用以稳定含有病原体的液泡<sup>[29]</sup>. 除了在宿主细胞内建立复制生态位可以暂时躲避宿主的免疫防御, 病原菌还通过调控肌动蛋白重排, 从宿主细胞逃逸有利于扩散传播. 例如, 衣原体通过宿主细胞裂解或挤压包涵体退出宿主细胞<sup>[30]</sup>, 而该过程需要肌动蛋白聚合、神经元Wiskott-Aldrich综合征蛋白、肌球蛋白II和Rho GTP酶等参与<sup>[31]</sup>.

除了病原菌, 病毒对于宿主细胞骨架的调控也贯穿整个生命周期. 轮状病毒(rotavirus, RV)病毒质的形成、融合、维持和核周定位依赖于它们与细胞骨架的结合<sup>[32]</sup>. 人类免疫缺陷病毒HIV-1 (human immunodeficiency virus, HIV)包膜与CD4和共受体(CXCR4/CCR5)的结合触发信号转导级联反应, 通过激活WAVE2, Abl, ARP2/3复合物和LIMK1介导的磷酸化和Cofilin失活来促进肌动蛋白聚合, 从而帮助病毒颗粒进入细胞<sup>[33]</sup>. 埃博拉病毒(Ebola virus, EBOV)糖蛋白(glycoprotein) eGP和马尔堡病毒(Marburg viruses, MARV)糖蛋白mGP主要通过肌动蛋白依赖性巨胞饮作用介导进入宿主细胞<sup>[34]</sup>. 由此可见, 病原体对于细胞骨架的操控对于其进入、胞内生存复制及细胞逃逸等方面具有重要.

## 2 嗜肺军团菌概述

嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*)是一种普遍存在于自然水环境中的革兰氏阴性细菌<sup>[35]</sup>. 嗜肺军团菌的天然宿主为阿米巴变形虫, 但当人类吸入被军团菌污染的气溶胶后, 军团菌入侵人体肺泡巨噬细胞, 导致严重肺炎或类似流感的疾病, 称为军团菌病<sup>[36]</sup>. 嗜肺军团菌是军团菌病的主要病原菌, 在儿童中易引起更严重的肺炎, 因此近年来公众的关注日益增加<sup>[37]</sup>.

### 2.1 嗜肺军团菌的致病机制

在感染过程中, 嗜肺军团菌首先黏附至宿主细胞表面, 然后通过吞噬作用进入细胞, 并利用Dot/Icm IV型分泌系统(Icm/Dot type IV secretion system, T4SS/T4BSS)将300多种效应蛋白直接转运至宿主细胞质中, 干扰宿主细胞的信号转导及囊泡转运等事件以形成复制所需的吞噬泡, 即含军团菌液泡(*Legionella*-containing vacuole, LCV)来逃避宿主清除(图2)<sup>[38]</sup>. 嗜肺军团菌分泌的这些效应蛋白是其LCV生物发生和在宿主细菌内复制的关键因素.

### 2.2 宿主细胞的识别

细菌黏附和进入是病原体定向宿主细胞调节的先决条件. 当军团菌黏附在宿主细胞表面时, 它会分泌多种黏附素包括IV型菌毛(type IV pili, T4P)<sup>[39]</sup>及其相关

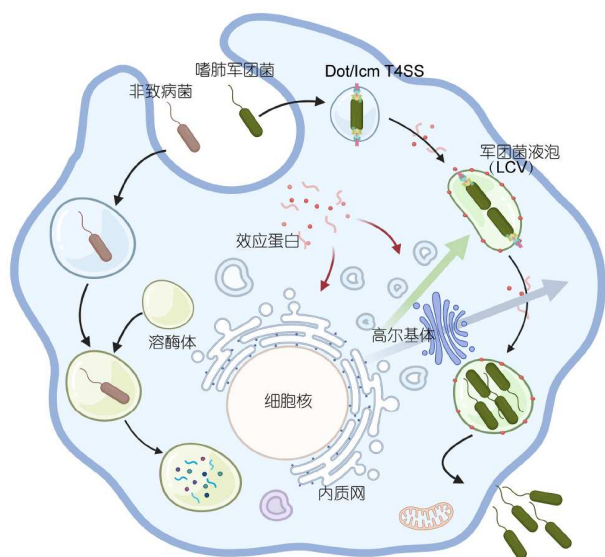


图2 嗜肺军团菌在宿主细胞内的生活周期<sup>[38]</sup>  
Figure 2 The life cycle of *L. pneumophila* in host cells<sup>[38]</sup>

的PilY1菌毛尖端黏附素<sup>[40]</sup>, Hsp60 (heat shock protein 60)<sup>[41]</sup>, RtxA (repeat in toxin A)<sup>[42]</sup>, MOMP (major outer membrane protein)<sup>[43]</sup>, LaiA (*L. pneumophila* adherence-invasion A)<sup>[44]</sup>和Lcl (*L. pneumophila* collagen-like protein)<sup>[45]</sup>. PilY1 通过促进细菌的抽搐运动进而促进的IV型菌毛组装<sup>[40]</sup>, 而T4P的基因缺失会导致其黏附能力缺失<sup>[39]</sup>. 整合素(integrins)<sup>[46]</sup>样蛋白LaiA定位于嗜肺军团菌的细胞表面, 其合成具有精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(arginyl-glycyl-aspartic acid, RGD)三肽的蛋白质来识别肺部上皮细胞<sup>[44]</sup>, RtxA基因参与单核细胞的黏附和进入<sup>[42]</sup>. 同时嗜肺乳杆菌可以通过抗体和补体来增强细胞内化. 嗜肺乳杆菌的主要外膜蛋白MOMP结合补体(complement)成分C3和C3i, 并通过巨噬细胞的补体受体(complement receptors) CR1和CR3介导细菌的摄取<sup>[43]</sup>. 胶原样蛋白Lcl识别真核细胞表面的硫酸化糖胺聚糖(glycosaminoglycan, GAG), 在黏附和生物膜形成中起重要作用<sup>[45]</sup>. Hsp60主要参与蛋白质-蛋白质相互作用, 与嗜肺军团菌消除吞噬体-溶酶体融合的能力相关<sup>[41]</sup>. 在黏附素等因素的作用下, 嗜肺军团菌以卷曲吞噬<sup>[47]</sup>的方式进入细胞, 即嗜肺军团菌被吞噬细胞的伪足包围, 形成吞噬泡进入吞噬细胞中.

嗜肺军团菌通过吞噬作用被吸收到宿主细胞中. 在吞噬体内, 军团菌迅速利用其Dot/Icm T4SS将大量的效应蛋白输送到宿主细胞中, 靶向囊泡/内膜运输等

宿主过程, 产生内质网样的含军团菌液泡, 从而逃避溶酶体降解. 之后嗜肺军团菌在LCV内复制繁殖, 直到单核细胞溶解, 释放细菌进行新一轮感染.

## 2.3 嗜肺军团菌Dot/Icm分泌系统

嗜肺军团菌的致病性与军团菌的IV型分泌系统密切相关, 该系统可将330多种效应蛋白传递至宿主细胞中<sup>[48]</sup>. T4BSS由27种蛋白质组成, 主要由两大基因簇编码: 细胞内增殖(intracellular multiplication, Icm)和细胞器运输缺陷(defect in organelle trafficking, Dot)<sup>[49]</sup>. 早期发现, T4BSS存在一个跨越细菌内膜和外膜的五蛋白核心复合体<sup>[50]</sup>. 在复合体中, 在DotH和外膜蛋白DotC及DotD存在下, 内膜蛋白DotF和DotG与外膜复合物(outer membrane complex, OMC)结合<sup>[50]</sup>. DotG是外膜复合物分泌通道的组成成分, DotF与DotG结合增强了DotG的对接以塑造分泌通道<sup>[51]</sup>. 缺乏DotG的亚复合体不具有转运效应蛋白的活性<sup>[52]</sup>. 内膜复合物(inner membrane complex, IMC)作为接触胞质的部件, 能在细菌极点启动T4BSS组装、桥接内膜, 为Dot/Icm IV型偶联复合物(Dot/Icm type IV coupling complex, T4CP)或胞质ATP酶复合物(cytoplasmic ATPases complex)和效应蛋白识别提供接触位点<sup>[38]</sup>. 在此涉及三种AT-Pases: DotL, DotB和DotO形成内膜(inner membrane, IM)上的能量中心<sup>[38]</sup>. DotL是T4CP的核心部件, T4CP复合物通过IcmSW, LvgA或DotM募集效应蛋白, 然后将它们转移到由DotB和DotO形成的胞质ATPases复合物的中央通道或直接通过T4CP通道转运到周质空间, 之后通过未知机制由核心复合物输出<sup>[53]</sup>.

效应蛋白对于嗜肺军团菌在宿主体内的生存繁殖至关重要. 从第一个T4SS效应蛋白RalF<sup>[54]</sup>被发现开始, 越来越多的效应蛋白功能被揭示. 嗜肺军团菌通过这些效应蛋白干扰不同的信号通路劫持宿主过程, 从而调节信号转导、膜运输、细胞骨架动力学和细胞器运输来控制感染过程以促进其在宿主细胞内的存活<sup>[55]</sup>. 在感染早期易位, 由效应蛋白SidE, SdeA, SdeB和SdeC组成的SidE家族, 在内质网(endoplasmic reticulum, ER)获取和LCV生态位的建立中起重要作用<sup>[56]</sup>. SidE家族蛋白催化非典型泛素化反应, 该反应将单ADP核糖基化(mono-ADP-ribosyltransferase, mART)和磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE)活性结合在一起, 将磷酸核糖泛素(phosphoribosyl ubiquitin, PR-Ub)附着到底物

上<sup>[57]</sup>. 同时, SidE家族蛋白的活性也受到其他效应蛋白的多重调控. SidJ以钙调蛋白(calmodulin, CaM)依赖的方式对SdeA进行聚谷氨酰化, 抑制了SdeA在体内的泛素化活性<sup>[58]</sup>. 同时SdjA又能逆转SdeA的谷氨酰化修饰<sup>[59]</sup>. 此外, DupA和DupB能够去除底物的磷酸核糖泛素化(phosphoribosyl-ubiquitination)<sup>[60]</sup>, 进一步由LnaB将磷酸核糖泛素(phosphoribosyl ubiquitin, PR-Ub)转为ADP核糖泛素(ADP-ribosylation ubiquitin, ADPR-Ub)<sup>[61]</sup>, 最后由MavL将ADPR-Ub水解为泛素(ubiquitin, Ub), 从而防止PR-Ub和ADPR-Ub的积累, 保护宿主细胞中的泛素化稳态<sup>[61]</sup>.

## 2.4 军团菌液泡的形成

嗜肺军团菌克服吞噬细胞杀伤机制的能力取决于Dot/Icm IV型分泌系统, 并用于建立称为含LCV的复制生态位<sup>[35]</sup>. 嗜肺军团菌LCV的形成过程与磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)脂质代谢和小鸟苷酸三磷酸酶(small GTPase)的调控密切相关.

磷脂酰肌醇在细胞器特性和囊泡运输中扮演着重要角色<sup>[62]</sup>. 在感染早期, 嗜肺军团菌则利用其分泌的效应蛋白对其LCV膜的脂质组成进行重塑, 以避免与宿主溶酶体融合降解及完成LCV的成熟. 在感染早期, 效应蛋白LepB的氨基末端部分(LepB-NTD)可作为一种脂质激酶, 将磷脂酰肌醇-3-磷酸(phosphatidylinositol-3-phosphate, PI3P)转化为磷脂酰肌醇3,4-二磷酸(phosphatidylinositol 3,4-bisphosphate, PI(3,4)P<sub>2</sub>)<sup>[63]</sup>, 后者作为效应蛋白SidF的底物; SidF具有磷脂酶活性, 能够特异性水解PI(3,4)P<sub>2</sub>和磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸(phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate, PI(3,4,5)P<sub>3</sub>)产生磷脂酰肌醇-4-磷酸(phosphatidylinositol-4-phosphate, PI4P)<sup>[64]</sup>. 从PI3P到的转化PI4P是LCV成熟过程中的标志性事件<sup>[65]</sup>, 有利于嗜肺军团菌招募并融合宿主来源的囊泡, 以及为某些效应蛋白锚定至LCV提供行使功能的平台.

此外, 真核生物小GTPase家族蛋白(包括Ras, Rho, Rab, Arf和Ran)参与了信号转导途径、细胞分裂和细胞内囊泡运输等重要细胞过程<sup>[66]</sup>, 因此在LCV形成过程中, 嗜肺军团菌通过一系列的策略调控宿主小GTPase活性, 干扰宿主的囊泡转运, 并招募宿主来源囊泡至LCV以完成LCV的成熟. 效应蛋白通过模拟鸟嘌呤核苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange fac-

tor, GEF)和GTP酶激活蛋白(GTPase activating protein, GAP)来控制小GTP酶活性周期的拮抗宿主蛋白, 使蛋白质与宿主的调控系统分离<sup>[67]</sup>. 例如, 效应蛋白RalF在宿主细胞中充当Arf GEF, 直接激活Arf1 (ADP-ribosylation factor 1)并将其募集到LCV膜<sup>[54]</sup>. 多功能效应蛋白SidM/DrrA与PI4P结合锚定在LCV上, 通过其GEF和单磷酸腺苷酸化(AMPylation)活性将小GTP酶Rab1锁定为活性形式, 将内质网来源的囊泡招募至LCV<sup>[68]</sup>. 之后, LepB通过充当Rab1的GAP, 在Rab1从LCV中移除之前使Rab1失活<sup>[69]</sup>. AnkX通过磷脂胆碱化修饰Rab1, 使得无活性的Rab1附着在LCV膜上<sup>[70]</sup>, 同时SidC介导Rab1的单泛素化可能介导高效的内质网囊泡向LCVs募集, 而SidC N端介导的Rab1的多泛素化是成功捕获内质网到LCVs的必要条件<sup>[71]</sup>.

## 3 嗜肺军团菌与细胞骨架

细胞表面的重塑事件(如吞噬作用与巨噬作用)的发生与细胞骨架的协调重排息息相关. 嗜肺军团菌在黏附至宿主细胞表面后, 可能诱导细胞骨架重排和细胞吞噬作用, 促进嗜肺军团菌的侵袭<sup>[44]</sup>. Fajardo等人<sup>[72]</sup>研究发现, 嗜肺军团菌被摄取到盘状巨噬细胞中涉及异源三聚体G蛋白的β亚基和PLC途径. G蛋白β亚基的基因失活抑制诱导肌动蛋白聚合的信号<sup>[73]</sup>, 促肌动蛋白聚合蛋白Profilin则上调巨胞饮作用(macropinocytosis)并抑制磷酸肌醇特异性磷脂酶C (phospholipase C, PLC)调节的吞噬作用(phagocytosis), 而缺乏Profilin的细胞则提高了嗜肺军团菌通过吞噬作用的摄取率<sup>[73]</sup>. 此外, 相关的研究表明, 细胞骨架相关蛋白(如细胞骨架-膜界面蛋白LimC/D、钙黏蛋白和钙网蛋白等)在嗜肺军团菌侵染过程中有利于嗜肺军团菌的细胞摄取<sup>[72,73]</sup>. ACAP-A是一种参与细胞分裂、细胞迁移和肌动蛋白细胞骨架动力学的Arf GTPase激活蛋白(GAP)<sup>[74]</sup>, 而Arf1 (ADP-ribosylation factor 1)与Rho GTPase Rac1直接作用, 激活控制肌动蛋白聚合的WAVE调节复合体<sup>[75]</sup>. ACAP-A和Arf1在LCV的形成中起着至关重要的作用, 其通过调节肌动蛋白成核促进因子(如WASH)的活性, 控制循环囊泡上的肌动蛋白聚合<sup>[54]</sup>. 进入宿主细胞后, 嗜肺军团菌通过其分泌的一系列效应蛋白调控细胞骨架, 进而建立其LCV, 从而躲避溶酶体途径的降解.

3.1 嗜肺军团菌效应蛋白参与宿主肌动蛋白的调控

肌动蛋白是肌动蛋白细胞骨架的核心成分, 在细胞迁移、胞质分裂、内吞作用和囊泡运输等多种细胞过程中起着至关重要的作用<sup>[76]</sup>. 目前已发现多个效应蛋白直接靶向肌动蛋白或相关宿主蛋白以促进或抑制肌动蛋白聚合, 从而保护嗜肺军团菌复制生态位的稳定以及促进自身的复制(表1; 图3).

3.1.1 效应蛋白促进Actin聚合

嗜肺军团菌能够通过效应蛋白调控肌动蛋白聚合引起细胞骨架重排来刺激细胞吞噬. 在细菌进入的过程中, 嗜肺军团菌结合细胞表面的E-钙黏蛋白<sup>[77]</sup>和β1整合素受体<sup>[46]</sup>, 导致宿主细胞相关信号通路激活, 包括Src酪氨酸激酶、磷酸肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)和Rho GTPase(包括Cdc42, Rac1和RhoA), 诱导膜包裹的形成, 有效捕获嗜肺军团菌<sup>[78,79]</sup>. 定位于巨噬细胞的早期内体的嗜肺军团菌效应蛋白VipA作为一种新型的肌动蛋白成核剂参与调控上述过程<sup>[80]</sup>. 另外, 效应蛋白MavH具有肌动蛋白帽蛋白(capping protein, CP)相互作用基序和WH2样肌动蛋白结合域, 能招募宿主CP和肌动蛋白至内体(endosome), 进而诱导肌动蛋白聚合并负向调节膜上的F-肌动蛋白密度<sup>[81]</sup>. 此外, MavH在感染早期阶段就富集在LCV周围, 促进细菌进入宿主.

3.1.2 效应蛋白抑制Actin聚合

在感染早期, 嗜肺军团菌通过调控肌动蛋白聚合促进细菌侵入宿主细胞, 而嗜肺军团菌进入宿主细胞后则通过不同机制抑制肌动蛋白聚合, 以助于嗜肺军团菌复制生态位的维持. 效应蛋白Ceg14可直接与肌动蛋白相互作用抑制肌动蛋白聚合<sup>[82]</sup>, 而Ceg14对肌动蛋白聚合的抑制作用可通过过表达前纤维蛋白Profilin来解除<sup>[82]</sup>. Profilin是真核生物中参与细胞骨架结构的蛋白质, 对于单体肌动蛋白聚合成丝至关重要<sup>[83]</sup>. 效应蛋白RavK是一种半胱氨酸蛋白酶, 通过切割肌动蛋白进而消除肌动蛋白形成聚合物的能力<sup>[84]</sup>. 效应蛋白LegK2则是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 磷酸化Arp2/3复合物的ArpC1B和Arp3亚基上的苏氨酸残基, 抑制LCV上的肌动蛋白聚合, 从而阻断与晚期内体或溶酶体的结合<sup>[85]</sup>. 反之, 效应蛋白WipA作为蛋白酪氨酸磷酸酶, 可使p-N-WASP, p-Arp3, p-Ack1和p-NCK等蛋白去磷酸化, 从而破坏真核细胞肌动蛋白聚合所需的磷酸酪氨酸信号传导<sup>[86-88]</sup>. 有意思的是, WipA和LegK2两种效应蛋白对肌动蛋白聚合的抑制并非是累加的, 表明宿主细胞存在相互依赖性 or 代偿性机制<sup>[88]</sup>. 此外, 效应蛋白RavJ具有转谷氨酰胺酶活性, 能够诱导细胞F-actin的积累, 而效应蛋白LegL1则能拮抗RavJ转谷氨酰胺酶活性, 导致肌动蛋白和Motin蛋白之间的交联减少<sup>[89]</sup>.

表1 与宿主细胞骨架相关的嗜肺军团菌效应蛋白  
Table 1 *L. pneumophila* effectors associated with host cytoskeleton

| 效应蛋白          | 宿主靶标/底物                          | 活性及功能                                              |
|---------------|----------------------------------|----------------------------------------------------|
| VipA/Lpg0390  | Actin                            | 肌动蛋白成核剂                                            |
| MavH/Lpg2425  | —                                | 促进肌动蛋白聚合                                           |
| Ceg14/Lpg0437 | Actin                            | 抑制肌动蛋白聚合                                           |
| RavK/Lpg0969  | Actin                            | 半胱氨酸蛋白酶, 切割肌动蛋白, 抑制肌动蛋白聚合                          |
| LegK2/Lpg2137 | Arp2/3                           | 磷酸化Arp2/3复合物, 抑制肌动蛋白成核                             |
| WipA/Lpg2718  | p-N-WASP, p-Arp3, p-Ack1, p-NCK1 | 去磷酸化p-N-WASP, p-ARP3, p-Ack1和p-NCK1, 抑制肌动蛋白聚合      |
| RavJ/Lpg0944  | Actin, AMOT                      | 诱导F-actin积累, 抑制肌动蛋白聚合                              |
| LegL1/Lpg0945 | —                                | 抑制RavJ的活性, 减少肌动蛋白的积累                               |
| LegG1/Lpg1976 | —                                | 促进微管聚合及宿主细胞迁移                                      |
| PpgA          | RanGAP1                          | 激活Ran GTPase                                       |
| pieG(Paris)   | RanGAP1, Ran                     | 含RCC1重复序列, 激活Ran GTPase                            |
| Lem8/Lpg1290  | Phldb2, 14-3-3ζ                  | 依赖于宿主蛋白14-3-3ζ的半胱氨酸蛋白酶, 靶向切割微管相关蛋白Phldb2, 抑制宿主细胞迁移 |

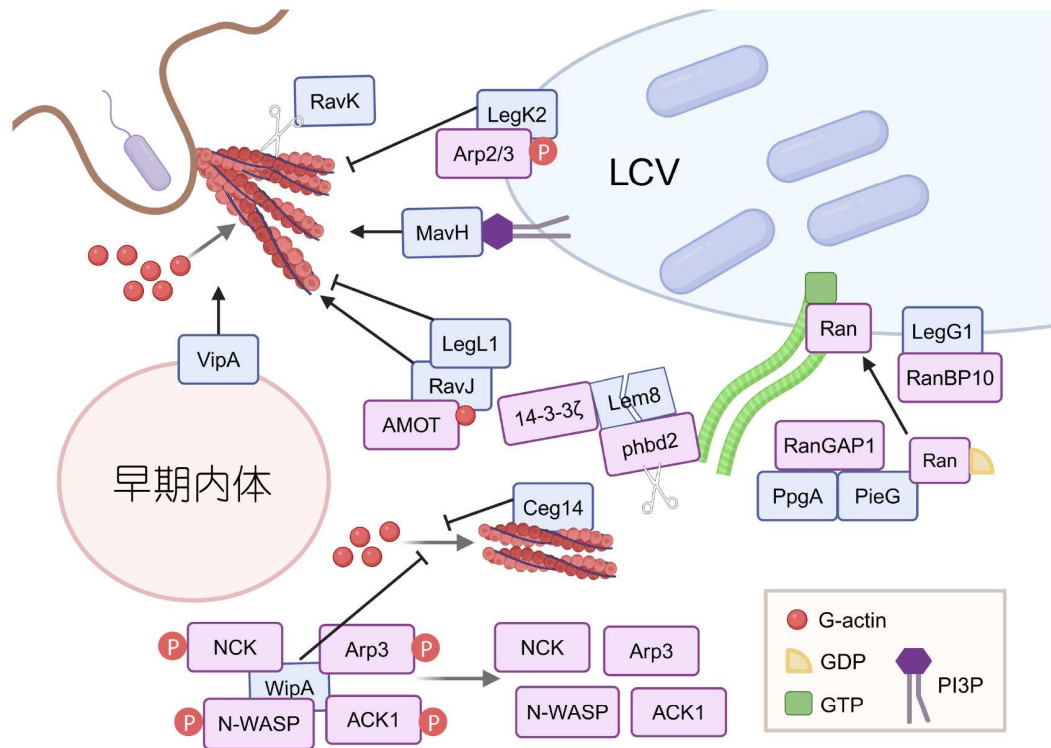


图 3 嗜肺军团菌效应蛋白对宿主细胞骨架的调控  
Figure 3 Modulation of host cytoskeleton by *L. pneumophila* effectors

### 3.1.3 效应蛋白利用Actin作为辅因子(co-factor)发挥功能

嗜肺军团菌除了通过调控肌动蛋白建立以及维持复制生态位,近期的研究发现了嗜肺军团菌也利用宿主肌动蛋白(actin)作为效应蛋白的激活剂发挥功能。在Wang等人<sup>[61]</sup>的发现中,效应蛋白LnaB是一种宿主肌动蛋白依赖性的磷酸基单磷酸腺苷酸化酶(phosphoryl-AMPylase)。LnaB在Actin及ATP存在的情况下,催化PR-Ub发生单磷酸腺苷酸化(AMPylation)修饰,将PR-Ub转化为ADPR-Ub,产生的ADPR-Ub进一步被具有ADPR水解酶活性的效应蛋白MavL水解成为Ub。该过程实现了对非经典泛素化过程的逆转,从而保护了对嗜肺军团菌胞内生存和宿主细胞正常生理过程都至关重要的经典泛素化通路。此外, LnaB特异性腺苷酸化修饰Src激酶家族<sup>[46]</sup>活化环中保守的酪氨酸残基上的磷酸基团,损害感染期间的下游磷酸信号传导<sup>[61]</sup>。然而, LnaB的催化活性需要肌动蛋白的原因尚不清楚<sup>[90]</sup>,其可能为防止LnaB过度耗竭菌体中ATP或修饰菌体中

含磷酸的非特异性靶标,进而影响菌体的复制<sup>[90]</sup>。这种将Actin作为co-factor发挥作用的特殊方式说明了军团菌对宿主细胞骨架相关蛋白的利用对于复制生态位的形成极其重要。

### 3.2 嗜肺军团菌效应蛋白参与宿主微管蛋白的调控

微管蛋白作为细胞骨架的主要组成之一,在维持细胞骨架的稳态和动力学中具有重要作用。除了对肌动蛋白调控,目前同样发现嗜肺军团菌一些效应蛋白也能够对微管蛋白进行调控。例如,效应蛋白Lem8是一种依赖于宿主蛋白14-3-3ζ的半胱氨酸蛋白酶,通过靶向切割微管相关蛋白Phldb2进而抑制宿主细胞迁移<sup>[91]</sup>。在Philadelphia-1菌株包含两个与细菌毒力有关的RCC1基因编码的效应蛋白LegG1和PpgA,其作为Ran GTPase的鸟嘌呤核苷酸交换因子促进Ran GTPase的激活,在感染期间促进宿主微管聚合和细胞迁移<sup>[92,93]</sup>。在整个细菌感染过程中,嗜肺军团菌对微管蛋白的调控有利于LCV在胞内持续运动,同时也增强

LCV与细胞囊泡的相互作用。

综上所述, 嗜肺军团菌具有不同机制调控宿主细胞骨架, 表明在病原体的细胞内生命周期中调控由细胞骨架介导的细胞过程极为重要。总之, 这些调控机制最终是为了打造一个稳定的复制生态位以促进嗜肺军团菌在宿主内的复制增殖。

## 4 展望

细菌的致病机制取决于其避免被宿主免疫系统检测和杀死并同时与宿主竞争营养的能力。细胞骨架在病原体入侵及病原体吞噬泡形成成熟过程发挥着重要作用。嗜肺军团菌入侵人体肺泡细胞后将其吞噬体重塑为复制允许的区室即含军团菌液泡(LCV), 保持LCV完整性对于细菌的生存和复制至关重要。嗜肺军团菌通过向宿主细胞质分泌细菌效应蛋白来劫持宿主

细胞信号, 从而促进LCV的形成。在这一过程中, 细胞骨架的核心成分肌动蛋白和微管蛋白是嗜肺军团菌的重要靶标之一。然而, 中间丝和隔膜作为细胞骨架的重要组成部分之一, 在宿主先天免疫和细胞自卫中发挥作用, 但是嗜肺军团菌是如何调控中间丝或隔膜, 以及中间丝和隔膜在嗜肺军团菌侵染过程的作用机制也不清楚。此外, 细菌进入宿主细胞、液泡改变和胞质运动在很大程度上依赖于宿主细胞骨架的动态重排, 并且细胞骨架是宿主发挥先天免疫以及细胞自卫的决定因素, 但目前还不清楚宿主细胞是如何缓解嗜肺军团菌效应蛋白诱导的细胞骨架重排, 以及宿主细胞骨架是否参与识别并限制嗜肺军团菌的复制增殖? 因此, 未来对以上科学问题的全面探究和解析将揭示细胞骨架在嗜肺军团菌乃至其他病原体感染过程中作用机制, 增强我们对病原体感染发病机制和疾病的理解, 改进微生物感染的诊断和治疗。

## 参考文献

- 1 Edwards SW. The Cytoskeleton: The molecular framework regulating cell shape and the traffic of intracellular components. In: *Biochemistry and Physiology of the Neutrophil*. Cambridge: Cambridge University Press, 1994. 128–148
- 2 Mostowy S, Shenoy A R. The cytoskeleton in cell-autonomous immunity: structural determinants of host defence. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15: 559–573
- 3 Mostowy S, Cossart P. Septins: the fourth component of the cytoskeleton. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13: 183–194
- 4 Takeda S, Narita A, Oda T, et al. F-form actin crystal structures: mechanisms of actin assembly and F-actin ATP-hydrolysis. *Biophys J*, 2018, 114: 381a
- 5 Janke C, Magiera M M. The tubulin code and its role in controlling microtubule properties and functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21: 307–326
- 6 Goldman R D, Chou Y H, Dessev C, et al. Dynamic aspects of cytoskeletal and karyoskeletal intermediate filament systems during the cell cycle. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 1991, 56: 629–642
- 7 Abbey M, Gaestel M, Menon M B. Septins: active GTPases or just GTP-binding proteins? *Cytoskeleton*, 2019, 76: 55–62
- 8 Schmidt A, Hall M N. Signaling to the actin cytoskeleton. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 1998, 14: 305–338
- 9 Kudryashov D S, Reisler E. ATP and ADP actin states. *Biopolymers*, 2013, 99: 245–256
- 10 Buracco S, Claydon S, Insall R. Control of actin dynamics during cell motility. *F1000Res*, 2019, 8: 1977
- 11 Rotty J D, Wu C, Bear J E. New insights into the regulation and cellular functions of the ARP2/3 complex. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14: 7–12
- 12 Breitsprecher D, Goode B L. Formins at a glance. *J Cell Sci*, 2013, 126: 1–7
- 13 Kerkhoff E. Cellular functions of the Spir actin-nucleation factors. *Trends Cell Biol*, 2006, 16: 477–483
- 14 Ahuja R, Pinyol R, Reichenbach N, et al. Cordon-Bleu is an actin nucleation factor and controls neuronal morphology. *Cell*, 2007, 131: 337–350
- 15 Dominguez R. The WH2 domain and actin nucleation: necessary but insufficient. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41: 478–490
- 16 Dong R, Saheki Y, Swarup S, et al. Endosome-ER contacts control actin nucleation and retromer function through VAP-dependent regulation of PI4P. *Cell*, 2016, 166: 408–423
- 17 Hu X, Mullins R D. LC3 and STRAP regulate actin filament assembly by JMY during autophagosome formation. *J Cell Biol*, 2019, 218: 251–266

- 18 Rajakylä E K, Vartiainen M K. Rho, nuclear actin, and actin-binding proteins in the regulation of transcription and gene expression. *Small GTPases*, 2014, 5: e27539
- 19 de Forges H, Bouissou A, Perez F. Interplay between microtubule dynamics and intracellular organization. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44: 266–274
- 20 Rogers S L, Gelfand V I. Membrane trafficking, organelle transport, and the cytoskeleton. *Curr Opin Cell Biol*, 2000, 12: 57–62
- 21 Smertenko A, Franklin-Tong V E. Organisation and regulation of the cytoskeleton in plant programmed cell death. *Cell Death Differ*, 2011, 18: 1263–1270
- 22 Fenteany G, Glogauer M. Cytoskeletal remodeling in leukocyte function. *Curr Opin Hematol*, 2004, 11: 15–24
- 23 Lecuit M, Ohayon H, Braun L, et al. Internalin of *Listeria monocytogenes* with an intact leucine-rich repeat region is sufficient to promote internalization. *Infect Immun*, 1997, 65: 5309–5319
- 24 Yuan B, Scholz J, Wald J, et al. Structural basis for subversion of host cell actin cytoskeleton during *Salmonella* infection. *Sci Adv*, 2023, 9: eadj5777
- 25 Dai F, Guo M, Shao Y, et al. Novel secreted STPKLRR from *Vibrio splendidus* AJ01 promotes pathogen internalization via mediating tropomodulin phosphorylation dependent cytoskeleton rearrangement. *PLoS Pathog*, 2023, 19: e1011419
- 26 Dutta A, Mukku R P, Kumar G A, et al. Integrity of the actin cytoskeleton of host macrophages is necessary for mycobacterial entry. *J Membr Biol*, 2022, 255: 623–632
- 27 Machesky L M. Rocket-based motility: a universal mechanism? *Nat Cell Biol*, 1999, 1: E29–E31
- 28 Gouin E, Egile C, Dehous P, et al. The RickA protein of *Rickettsia conorii* activates the Arp2/3 complex. *Nature*, 2004, 427: 457–461
- 29 Kumar Y, Valdivia R H. Actin and intermediate filaments stabilize the *Chlamydia trachomatis* vacuole by forming dynamic structural scaffolds. *Cell Host Microbe*, 2008, 4: 159–169
- 30 Hybiske K, Stephens R S. Mechanisms of host cell exit by the intracellular bacterium *Chlamydia*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 11430–11435
- 31 Todd W J, Caldwell H D. The interaction of *Chlamydia trachomatis* with host cells: ultrastructural studies of the mechanism of release of a biovar II strain from HeLa 229 cells. *J Infect Dis*, 1985, 151: 1037–1044
- 32 Vetter J, Lee M, Eichwald C. The role of the host cytoskeleton in the formation and dynamics of rotavirus viroplasms. *Viruses*, 2024, 16: 668
- 33 Stephens C, Naghavi M H. The host cytoskeleton: a key regulator of early HIV-1 infection. *FEBS J*, 2024, 291: 1835–1848
- 34 Shepley-McTaggart A, Liang J, Ding Y, et al. Contrasting effects of filamin A and B proteins in modulating filovirus entry. *PLoS Pathog*, 2023, 19: e1011595
- 35 Gonçalves I G, Simões L C, Simões M. *Legionella pneumophila*. *Trends Microbiol*, 2021, 29: 860–861
- 36 Li G, Liu H, Luo Z, et al. Modulation of phagosome phosphoinositide dynamics by a *Legionella* phosphoinositide 3-kinase. *EMBO Rep*, 2021, 22: e51163
- 37 Zhou Y, Yan H, Zhou Q, et al. Impact of COVID-19 control measures on *Legionella pneumophila* infections in children in Henan, China. *J Infect*, 2023, 87: 85–87
- 38 Lockwood D C, Amin H, Costa T R D, et al. The *Legionella pneumophila* Dot/Icm type IV secretion system and its effectors. *Microbiology*, 2022, 168
- 39 Stone B J, Kwaik Y A. Expression of multiple pili by *Legionella pneumophila*: identification and characterization of a type IV pilin gene and its role in adherence to mammalian and protozoan cells. *Infect Immun*, 1998, 66: 1768–1775
- 40 Hoppe J, Ünal C M, Thiem S, et al. PilY1 promotes *Legionella pneumophila* infection of human lung tissue explants and contributes to bacterial adhesion, host cell invasion, and twitching motility. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 63
- 41 Orndorff P E, Garduño R A, Garduño E, et al. Surface-associated Hsp60 chaperonin of *Legionella pneumophila* mediates invasion in a HeLa cell model. *Infect Immun*, 1998, 66: 4602–4610
- 42 Clements J D, Cirillo S L G, Bermudez L E, et al. *Legionella pneumophila* entry gene *rtxA* is involved in virulence. *Infect Immun*, 2001, 69: 508–517
- 43 Bellinger-Kawahara C, Horwitz M A. Complement component C3 fixes selectively to the major outer membrane protein (MOMP) of *Legionella pneumophila* and mediates phagocytosis of liposome-MOMP complexes by human monocytes. *J Exp Med*, 1990, 172: 1201–1210
- 44 Chang B, Kura F, Amemura-Maekawa J, et al. Identification of a novel adhesion molecule involved in the virulence of *Legionella pneumophila*.

- [Infect Immun](#), 2005, 73: 4272–4280
- 45 Rehman S, Antonovic A K, McIntire I E, et al. The *Legionella* collagen-like protein employs a unique binding mechanism for the recognition of host glycosaminoglycans. [bioRxiv](#), 2023, 2023.12.10.570962
- 46 Meng F. A beta 1 integrin signaling pathway involving Src-family kinases, Cbl and PI-3 kinase is required for macrophage spreading and migration. [EMBO J](#), 1998, 17: 4391–4403
- 47 Horwitz M. Phagocytosis of the legionnaires' disease bacterium (*Legionella pneumophila*) occurs by a novel mechanism: engulfment within a pseudopod coil. [Cell](#), 1984, 36: 27–33
- 48 Luo Z Q, Isberg R R. Multiple substrates of the *Legionella pneumophila* Dot/Icm system identified by interbacterial protein transfer. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2004, 101: 841–846
- 49 Nagai H, Kubori T. Type IVB secretion systems of *Legionella* and other Gram-negative bacteria. [Front Microbio](#), 2011, 2: 136
- 50 Vincent C D, Friedman J R, Jeong K C, et al. Identification of the core transmembrane complex of the *Legionella* Dot/Icm type IV secretion system. [Mol Microbiol](#), 2006, 62: 1278–1291
- 51 Kubori T, Koike M, Bui X T, et al. Native structure of a type IV secretion system core complex essential for *Legionella* pathogenesis. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2014, 111: 11804–11809
- 52 Vogel J P, Andrews H L, Wong S K, et al. Conjugative transfer by the virulence system of *Legionella pneumophila*. [Science](#), 1998, 279: 873–876
- 53 Kitao T, Kubori T, Nagai H. Recent advances in structural studies of the *Legionella pneumophila* Dot/Icm type IV secretion system. [Microbiol Immunol](#), 2022, 66: 67–74
- 54 Nagai H, Kagan J C, Zhu X, et al. A bacterial guanine nucleotide exchange factor activates ARF on *Legionella* phagosomes. [Science](#), 2002, 295: 679–682
- 55 Qiu J, Luo Z Q. *Legionella* and *Coxiella* effectors: strength in diversity and activity. [Nat Rev Microbiol](#), 2017, 15: 591–605
- 56 Bardill J P, Miller J L, Vogel J P. IcmS-dependent translocation of SdeA into macrophages by the *Legionella pneumophila* type IV secretion system. [Mol Microbiol](#), 2005, 56: 90–103
- 57 Kalayil S, Bhogaraju S, Bonn F, et al. Insights into catalysis and function of phosphoribosyl-linked serine ubiquitination. [Nature](#), 2018, 557: 734–738
- 58 Sulpizio A, Minelli M E, Wan M, et al. Protein polyglutamylation catalyzed by the bacterial calmodulin-dependent pseudokinase SidJ. [eLife](#), 2019, 8: e51162
- 59 Osinski A, Black M H, Pawłowski K, et al. Structural and mechanistic basis for protein glutamylation by the kinase fold. [Mol Cell](#), 2021, 81: 4527–4539.e8
- 60 Shin D, Mukherjee R, Liu Y, et al. Regulation of phosphoribosyl-linked serine ubiquitination by deubiquitinases DupA and DupB. [Mol Cell](#), 2020, 77: 164–179.e6
- 61 Wang T, Song X, Tan J, et al. *Legionella* effector LnaB is a phosphoryl-AMPylase that impairs phosphosignalling. [Nature](#), 2024, 631: 393–401
- 62 He K, Marsland III R, Upadhyayula S, et al. Dynamics of phosphoinositide conversion in clathrin-mediated endocytic traffic. [Nature](#), 2017, 552: 410–414
- 63 Dong N, Niu M, Hu L, et al. Modulation of membrane phosphoinositide dynamics by the phosphatidylinositol 4-kinase activity of the *Legionella* LepB effector. [Nat Microbiol](#), 2017, 2: 16236
- 64 Hsu F S, Zhu W, Brennan L, et al. Structural basis for substrate recognition by a unique *Legionella* phosphoinositide phosphatase. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2012, 109: 13567–13572
- 65 Weber S, Steiner B, Welin A, et al. *Legionella*-containing vacuoles capture PtdIns(4) P-rich vesicles derived from the Golgi apparatus. [mBio](#), 2018, 9: e02420-18
- 66 Reiner D J. Small GTPases. [WormBook](#), 2018, 2018: 1–65
- 67 Mondino S, Schmidt S, Buchrieser C, et al. Molecular mimicry: a paradigm of host-microbe coevolution illustrated by *Legionella*. [mBio](#), 2020, 11: e01201-20
- 68 Schoebel S, Blankenfeldt W, Goody R S, et al. High-affinity binding of phosphatidylinositol 4-phosphate by *Legionella pneumophila* DrrA. [EMBO Rep](#), 2010, 11: 598–604
- 69 Kaspers M S, Pogenberg V, Pett C, et al. Dephosphocholination by *Legionella* effector Lem3 functions through remodelling of the switch II region of Rab1b. [Nat Commun](#), 2023, 14: 2245

- 70 Campanacci V, Mukherjee S, Roy C R, et al. Structure of the *Legionella* effector AnkX reveals the mechanism of phosphocholine transfer by the FIC domain. *EMBO J*, 2013, 32: 1469–1477
- 71 Hsu F S, Luo X, Qiu J, et al. The *Legionella* effector SidC defines a unique family of ubiquitin ligases important for bacterial phagosomal remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 10538–10543
- 72 Fajardo M, Schleicher M, Noegel A, et al. Calnexin, calreticulin and cytoskeleton-associated proteins modulate uptake and growth of *Legionella pneumophila* in *Dictyostelium discoideum*. *Microbiology*, 2004, 150: 2825–2835
- 73 Cardelli J. Phagocytosis and macropinocytosis in *Dictyostelium*: phosphoinositide-based processes, biochemically distinct. *Traffic*, 2001, 2: 311–320
- 74 Bailo N, Cosson P, Charette S J, et al. Defective lysosome maturation and *Legionella pneumophila* replication in *Dictyostelium* ArfGAP ACAP-A mutant cells. *J Cell Sci*, 2014, 127: 4702–4713
- 75 Koronakis V, Hume P J, Humphreys D, et al. WAVE regulatory complex activation by cooperating GTPases Arf and Rac1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 14449–14454
- 76 Pollard T D, Cooper J A. Actin, a central player in cell shape and movement. *Science*, 2009, 326: 1208–1212
- 77 Kong C, Qu X, Liu M, et al. Dynamic interactions between E-cadherin and Ankyrin-G mediate epithelial cell polarity maintenance. *Nat Commun*, 2023, 14: 6860
- 78 Prashar A, Bhatia S, Tabatabaeiyazdi Z, et al. Mechanism of invasion of lung epithelial cells by filamentous *Legionella pneumophila*. *Cell Microbiol*, 2012, 14: 1632–1655
- 79 Prashar A, Ortiz M E, Lucarelli S, et al. Small Rho GTPases and the effector VipA mediate the invasion of epithelial cells by filamentous *Legionella pneumophila*. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8: 133
- 80 Franco I S, Shohdy N, Shuman H A. The *Legionella pneumophila* effector VipA is an actin nucleator that alters host cell organelle trafficking. *PLoS Pathog*, 2012, 8: e1002546
- 81 Zhang Q, Wan M, Kudryashova E, et al. Membrane-dependent actin polymerization mediated by the *Legionella pneumophila* effector protein MavH. *PLoS Pathog*, 2023, 19: e1011512
- 82 Guo Z, Stephenson R, Qiu J, et al. A *Legionella* effector modulates host cytoskeletal structure by inhibiting actin polymerization. *Microbes Infect*, 2014, 16: 225–236
- 83 Read T A, Cisterna B A, Skrubber K, et al. The actin binding protein profilin 1 is critical for mitochondria function. *bioRxiv*, 2023, 2023.08.07.552354
- 84 Liu Y, Zhu W, Tan Y, et al. A *Legionella* effector disrupts host cytoskeletal structure by cleaving actin. *PLoS Pathog*, 2017, 13: e1006186
- 85 Michard C, Sperandio D, Bailo N, et al. The *Legionella* kinase LegK2 targets the ARP2/3 complex to inhibit actin nucleation on phagosomes and allow bacterial evasion of the late endocytic pathway. *mBio*, 2015, 6: e00354-15
- 86 Pinotsis N, Waksman G. Structure of the WipA protein reveals a novel tyrosine protein phosphatase effector from *Legionella pneumophila*. *J Biol Chem*, 2017, 292: 9240–9251
- 87 Jia Q, Lin Y, Gou X, et al. *Legionella pneumophila* effector WipA, a bacterial PPP protein phosphatase with PTP activity. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2018, 50: 547–554
- 88 He L, Lin Y, Ge Z, et al. The *Legionella pneumophila* effector WipA disrupts host F-actin polymerisation by hijacking phosphotyrosine signalling. *Cell Microbiol*, 2019, 21: e13014
- 89 Liu Y, Liu Y, Luo Z Q. *Legionella pneumophila* modulates host cytoskeleton by an effector of transglutaminase activity. *bioRxiv*, 2022, 2022.11.15.516567
- 90 Fu J, Li S, Guan H, et al. *Legionella* maintains host cell ubiquitin homeostasis by effectors with unique catalytic mechanisms. *Nat Commun*, 2024, 15: 5953
- 91 Song L, Luo J, Wang H, et al. *Legionella pneumophila* regulates host cell motility by targeting Phldb2 with a 14-3-3 $\zeta$ -dependent protease effector. *eLife*, 2022, 11: e73220
- 92 Rothmeier E, Pfaffinger G, Hoffmann C, et al. Activation of Ran GTPase by a *Legionella* effector promotes microtubule polymerization, pathogen vacuole motility and infection. *PLoS Pathog*, 2013, 9: e1003598
- 93 Swart A L, Steiner B, Gomez-Valero L, et al. Divergent evolution of *Legionella* RCC1 repeat effectors defines the range of Ran GTPase cycle targets. *mBio*, 2020, 11: e00405-20

## Advances on the regulation of host cytoskeleton by *Legionella pneumophila*

FANG YiJin, CHEN TaoTao & OUYANG SongYing<sup>\*</sup>

College of Life Sciences, Fujian Normal University, Fuzhou 350117, China

<sup>\*</sup> Corresponding author; E-mail: [ouyangsy@fjnu.edu.cn](mailto:ouyangsy@fjnu.edu.cn)

Host cells use antimicrobial proteins, pathogen-restrictive compartmentalization, and cell death in their defense against intracellular pathogens. Many studies in recent years have revealed that four major components of the cytoskeleton—actin, microfilaments, intermediate filaments, and septins—play important roles in maintaining cell morphology and structure, cell movement, and material transport, they also function in the identification and elimination of pathogens. Pathogens including *Legionella pneumophila* have evolved sophisticated strategies (e.g., effector proteins or virulence factors) to hijack the cytoskeleton of host cells for infection, intracellular replication, and intercellular transmission. In this article, we reviewed the components of cytoskeleton, the pathogenesis of *L. pneumophila*, and the regulation of cytoskeleton by *L. pneumophila*, which will help understand the mechanisms of pathogen infection and provide strategies for the treatment of related diseases.

**cytoskeleton, *Legionella pneumophila*, effectors**

doi: [10.1360/SSV-2024-0250](https://doi.org/10.1360/SSV-2024-0250)