

# 病原菌对 NOD 样受体及 Toll 样受体信号通路介导的固有免疫逃逸机制研究进展

何玉洁<sup>1,2</sup>, 潘建平<sup>1</sup>

1. 浙江大学城市学院医学院, 浙江 杭州 310015

2. 浙江大学医学院病原生物学系, 浙江 杭州 310058

**[摘要]** 作为机体抵抗病原微生物的第一道防线,固有免疫细胞通过模式识别受体(PRR)识别病原体相关模式分子(PAMP)继而启动下游信号通路,以发挥固有免疫效应,清除入侵的病原体和异物。固有免疫细胞主要的信号通路有NOD样受体(NLR)及Toll样受体(TLR)信号通路,病原菌经过长期的选择进化产生了针对NLR及TLR信号通路的对抗机制,以利于其在宿主体内的生存增殖。病原菌主要通过产生毒力因子或降低刺激炎症小体活化的PAMP的表达,干扰、抑制或避免固有免疫细胞内炎症小体的活化,实现对NLR介导的信号通路的免疫逃逸。而对TLR信号通路的免疫逃逸主要通过产生毒力因子,抑制丝裂原活化蛋白激酶级联反应、抑制NF- $\kappa$ B活化以及通过产生含有TIR结构域蛋白,直接与TLR或者TLR信号通路中的接头蛋白结合,干扰下游信号转导三种机制。



**[关键词]** 细菌;免疫,天然;Toll样受体/免疫学;膜糖蛋白类/免疫学;信号转导;受体,模式识别;受体,细胞表面;综述

**[中图分类号]** R378.2 **[文献标志码]** A

## Progress on mechanisms for pathogens to evade NOD-like receptor and Toll-like receptor signaling pathways

HE Yujie<sup>1,2</sup>, PAN Jianping<sup>1</sup> (1. School of Medicine, Zhejiang University City College, Hangzhou 310015, China; 2. Department of Medical Microbiology and Parasitology, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China)

Corresponding author: PAN Jianping, E-mail: jppan@zucc.edu.cn, <http://orcid.org/0000-0001-9636-1561>

**[Abstract]** The innate immune system provides a first line of defense against invading pathogens, in which the pattern recognition receptors (PRR) recognize pathogen-associated molecular patterns (PAMP) and initiate the downstream signaling

收稿日期:2016-12-02 接受日期:2017-03-12

基金项目:国家自然科学基金(31671613);杭州市科技发展计划(20150633B44)

第一作者:何玉洁(1992—),女,硕士研究生,主要从事感染免疫学研究;E-mail: 21418015@zju.edu.cn; <http://orcid.org/0000-0001-5740-8726>

通讯作者:潘建平(1962—),男,教授,博士生导师,主要从事免疫学研究;E-mail: jppan@zucc.edu.cn; <http://orcid.org/0000-0001-9636-1561>

pathways to eliminate the encountered pathogens. There are two main classes of such signaling pathways: NOD-like receptor (NLR) signaling pathway and Toll-like receptor (TLR) signaling pathway. The microbial pathogens under selective pressure have evolved numerous mechanisms to avoid and/or manipulate the NLR and TLR signal transduction for survival and replication. To evade the NLR signaling pathway, pathogens interfere and/or inhibit inflammasome activation in innate immune cells by producing virulence factors or reducing PAMPs expression. The mechanisms for pathogens to evade TLR signaling pathway include: inhibition of mitogen activated protein kinases (MAPKs) cascade reaction, inhibition of NF- $\kappa$ B activation, and interference of down-stream signal transduction by producing Toll/interleukin-1 receptor (TIR)-containing proteins which bind directly with TLRs or adaptor proteins in the signaling pathway.

[ **Key words** ] Bacteria; Immunity, natural; Toll-like receptors/immunology; Membrane glycoproteins/immunology; Signal transduction; Receptors, pattern recognition; Receptors, cell surface; Review

[ J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2017,46(2):218-224. ]

作为与生俱来的一种免疫方式,当病原体入侵时,固有免疫细胞可以通过其表面的或者胞质中的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别病原体的相关模式分子(pathogen-associated molecular patterns, PAMP), PRR与PAMP结合后即可迅速激活效应细胞并启动下游免疫反应。根据功能, PRR可以分为可溶型 PRR、细胞吞噬型 PRR 以及信号转导型 PRR。可溶型 PRR 可以识别结合游离分布于体液中的效应分子;细胞吞噬型 PRR 是表达于固有免疫细胞表面的多种跨膜受体,有识别 PAMP 并介导病原体的吞噬作用;信号转导型 PRR 与 PAMP 结合后则可以通过相应信号转导途径诱导不同基因的表达,活化固有免疫细胞并产生相应的效应分子,在固有免疫中具有重要作用<sup>[1]</sup>。信号转导型 PRR 又可以根据结构分为 Toll 样受体家族(Toll-like receptors, TLR)、RIG-I 样受体家族(RIG-I-like receptors, RLR)以及 NOD 样受体家族[nucleotide-binding, oligomerization domain (NOD)-like receptors, NLR]等。

NLR 主要由三个结构域组成,C 端为 LRR 结构域(leucine-rich repeat),主要负责识别和特异性结合 PAMP;中间为 NOD 结构域(又称为 NACHT 结构域),是 NLR 家族成员共有的特征性结构域,可以促进 NLR 分子相互聚合,改变其构

型;N 端为效应结构域,主要由半胱天冬酶激活与募集结构域(caspase activation and recruitment domain, CARD)、热蛋白结构域(pyrin domain, PYD)或杆状病毒凋亡抑制重复序列(baculovirus inhibitor of apoptosis protein repeat domain, BIR)组成,主要负责向下游传递信号。根据效应结构域的种类和结构特征,NLR 可以划分为多个亚家族,包括 NLRP、NLRC、PYHIN 等。NLR 受体分子的特点是全部处于胞质溶胶中,可以通过 LRR 的折叠使其靠近 NACHT 结构域,抑制自身多聚体化而处于非活化状态。LRR 识别配体将引起自身构象变化,从而解除 LRR 对 NACHT 结构域寡聚化的抑制,NACHT 寡聚化引起效应结构域暴露<sup>[2]</sup>,继而通过 PYD-PYD 相互作用募集凋亡相关微粒蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)接头分子,形成炎症小体(inflammasome)。炎症小体的形成导致 caspase-1 的活化,继而引起 IL-1 $\beta$  的前体分子 pro-IL-1 $\beta$  和 IL-18 的前体分子 pro-IL-18 水解,并进一步导致 IL-1 $\beta$  和 IL-18 成熟和分泌,其可参与许多炎症反应如巨噬细胞活化、中性粒细胞迁移以及组织修复等,从而使机体对入侵的病原体做出应答<sup>[3]</sup>。

TLR 是一类跨膜或位于胞内的受体,跨膜型 TLR 的结构可分为胞外区、跨膜区和胞内区三个

部分,跨膜区是富含半胱氨酸的结构域,胞内区含有与 Toll 以及 IL-1R 同源的 TIR 结构域。TIR 结构域含有三个保守基序,称为小盒,是起始下游信号转导的核心元件<sup>[4]</sup>。TLR 主要以同源或者异源二聚体的形式发挥作用,二聚体化后 TLR 迁移到一些脂类含量特别丰富的亚细胞信号位点,除 TLR3 以外的其他 TLR 家族成员胞内区含 TIR 结构域的 TIRAP 蛋白(又称 MAL)募集下游髓样分化基础应答蛋白 MyD88(myeloid differentiation primary response protein 88)向下传导信号并形成高度特异有序的超分子形成中心(supramolecular organizing center, SMOC)复合物<sup>[5]</sup>。Myddosome 便是 SMOC 复合物中的典型代表,其组成主要包括 MyD88 蛋白、TIRAP 以及 IL 受体相关激酶(interleukin receptor-associated kinase, IRAK),myddosome 的形成激活 E3 泛素连接酶 TNF 受体相关因子 6(TNFR-associated factor 6, TRAF6),与 E2 泛素结合酶 Ubc13(ubiquitin-conjugating enzyme 13)和泛素结合酶变体 1A(ubiquitin-conjugating enzyme variant1A, Uev1A)一起对其自身及其他底物进行泛素化修饰。TRAF6 自我多聚泛素化后与下游的 TGF- $\beta$  活化激酶 1(TGF- $\beta$  activated kinase 1, TAK1)以及 TAK1 结合蛋白 2/3(TAK1-binding protein2/3, TAB2/3)形成复合物激活 TAK1, TAK1 继续活化下游不同途径的信号转导通路。一条途径是激活 I $\kappa$ B 激酶(I $\kappa$ B kinase, IKK)复合体,引起  $\kappa$ B 抑制物(inhibitor of  $\kappa$ B, I $\kappa$ B)被泛素化降解,并释放出与其结合的 NF- $\kappa$ B 二聚体(IKK $\alpha$ 、IKK $\beta$ );另一条途径是激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK),后者磷酸化并进一步促进 ERK、JNK 及 P38 的活化,从而激活转录因子 AP-1。两条途径分别通过 NF- $\kappa$ B 及 AP-1 启动靶基因的表达,介导促炎症细胞因子、趋化因子的产生。另一类 SMOC 称为内体,主要由含 TIR 结构域分子 TRIF 相关接头分子(TRIF-related adaptor molecule, TRAM)结合含有 TIR 结构域的可诱导产生 IFN- $\beta$  的接头蛋白(TIR domain-containing adaptor protein inducing IFN- $\beta$ , TRIF)形成,TRIF 再通过 TBK1 诱导干扰素调节因子 3(interferon-regulatory factor 3, IRF3)的表达进而调控 I 型干扰素的产生<sup>[6]</sup>。

因为 RLR 在大多数组织细胞中表达量均较

低且可直接结合病毒 RNA,目前有关 RLR 的研究大多集中在其与病毒的相互作用。而病原菌干扰宿主细胞信号转导机制的研究则主要集中在 NLR 和 TLR 方面,所以本文主要从 NLR 及 TLR 这两个方面介绍一些病原菌的免疫逃逸机制研究进展。

## 1 细菌干扰 NLR 信号通路的机制

### 1.1 抑制炎症小体的活化从而干扰 NLR 信号通路

沙门菌(*Salmonella*)是一种常见的食源性致病菌,在其入侵 B 细胞的过程中,B 细胞的 Yap 蛋白(P73 分子转录的共激活分子)第 127 位丝氨酸残基在 AKT 激酶的作用下发生磷酸化,促进 Yap 蛋白与 Hck 的结合,导致 Yap 蛋白无法与 P73 分子(P53 家族的转录因子,调节细胞周期及细胞凋亡等过程)形成异二聚体继而影响与 NLRC4 启动子区的结合,通过阻止 NLRC4 的转录活化进而抑制炎症小体及 IL-1 $\beta$  的生成,从而在感染过程中更利于沙门氏菌在 B 细胞内的存活和在宿主体内的扩散<sup>[7]</sup>。鼠疫耶尔森菌(*Yersinia pestis*)俗称鼠疫杆菌,是鼠疫的病原菌,其 T3SS 分泌的效应分子 YopE、YopT 是 Rho-GTPase 的负调节因子,可以干扰 Rho-GTPase 介导的细胞骨架动力学过程,从而抑制炎症小体形成过程中的寡聚化过程和半胱天冬酶 1(caspase-1)的活化<sup>[8]</sup>;其 T3SS 分泌的另一效应分子 YopM 在其裸露环中有一段四个氨基酸的序列 YLTD,这段序列与 caspase-1 的底物 YVAD 结构类似,故 YopM 可以作为假底物直接与 caspase-1 结合,抑制 caspase-1 的活性从而导致炎症小体无法活化,故在鼠疫耶尔森菌感染巨噬细胞时,这种机制利于其在细胞内感染定植<sup>[9]</sup>。军团菌(*Legionella*)是一类可以引起上呼吸道感染及发热症状、严重时可导致呼吸衰竭和肾衰竭的细菌。在其入侵巨噬细胞的过程中,军团菌存活于一个泡状结构(legionella-containing vacuole, LCV)中,LCV 泡状结构完整性的维持需要 Dot/Icm type IV B 分泌系统的效应分子 SdhA; SdhA 具有一个功能性的、可与高尔基体相互作用的 GRIP 结构域,可以帮助 LCV 抵抗与溶酶体的融合,阻止军团菌 DNA 的释放并进一步抑制 caspase-1 活化、IL-1 $\beta$  的分泌,抑制炎症小体的活化从而利于军团菌在巨噬细胞中的感染扩散<sup>[10]</sup>。

尿路致病性大肠埃希菌(uropathogenic *Escherichia coli*, UPEC)是引起尿路感染的主要细菌,在其 CFT073 菌株感染巨噬细胞的过程中,CFT073 菌株具有的毒力因子含 *E. coli* 编码蛋白的 TIR 结构域 TcpC(TIR domain containing protein encoded by *E. coli*, TcpC),其虽然会诱导 NLRP3 炎症小体表达且不影响胞内 Pro-IL-1 $\beta$  水平,但会抑制 caspase-1 切割及成熟 IL-1 $\beta$  释放,导致炎症小体无法活化,所以对于 CFT073 菌株来说,TcpC 有利于其在宿主细胞内存活<sup>[11]</sup>。

## 1.2 降低炎症小体对其敏感性从而避免炎症小体的激活以干扰 NLR 信号通路

在感染机体过程中,鼠疫耶尔森菌的毒力因子 YopK 可以作为 T3SS 的一种“看门人”,以控制鞭毛蛋白或 T3SS 的成孔蛋白 YopB、YopD 释放至宿主胞质溶胶而避免 NLRP3、NLRC4 激活,从而使耶尔森菌逃避机体免疫应答,更利于其在宿主内存活<sup>[8,12-13]</sup>。金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)是人类化脓性炎症中最常见的病原菌,可引起局部化脓性炎症,严重时可导致败血症、脓毒症等全身感染。在入侵宿主细胞时,其细胞壁的肽聚糖可以在 O-乙酰基转移酶 A(*oatA*)的作用下发生 O-乙酰化,从而更容易抵抗被溶酶体水解成小颗粒物,使 NLRP3 炎症小体对其监测的敏感性降低,进一步避免 NLRP3 炎症小体激活及 IL-1 $\beta$  生成。IL-1 $\beta$  在抵抗金黄色葡萄球菌所致的化脓性炎症中发挥重要作用,抑制 IL-1 $\beta$  生成将更利于金黄色葡萄球菌侵袭<sup>[14-15]</sup>。

由此可见,病原菌在感染过程中,一方面通过产生毒力因子,干扰和抑制固有免疫细胞内炎症小体的活化;另一方面,通过降低 PAMP 的表达或减少进入胞质溶胶的 PAMP 量,避免炎症小体以及 IL-1 $\beta$  生成,从而实现了对 NLR 信号途径介导的固有免疫的逃逸。

## 2 细菌干扰 TLR 信号通路的机制

### 2.1 作用于 MAPKs 级联反应从而干扰下游信号传导

MAPKs 是一组能被不同的细胞外刺激激活的丝氨酸—苏氨酸蛋白激酶,主要包括 MAPK 激酶激酶(MAP kinase kinase kinase, MKKK)、MAPK 激酶(MAP kinase kinase, MKK)和 MAPK,这三种激酶能依次激活,共同调节着细胞的生长、

分化、对环境的应激反应以及炎症反应等多种重要的细胞生理病理过程。最早关于病原体抑制 MAPK 的发现是炭疽芽孢杆菌(*Bacillus anthracis*)产生的炭疽致死毒素(lethal factor, LF)。LF 可以直接切割 MAPKK1、MAPKK2 的氨基端,从而阻断 MAPK 信号通路,导致感染炭疽芽孢杆菌的动物死亡<sup>[16]</sup>。后来研究发现鼠疫耶尔森菌的 T3SS 分泌的蛋白 YopJ 也可以抑制 MAPK 信号通路的激活。YopJ 具有的乙酰基转移酶活性可以利用辅酶 A 分子共价修饰 MAPKK6 活化的关键分子丝氨酸和苏氨酸残基,导致 MAPKK6 激酶无法磷酸化下游的激酶,从而在鼠疫耶尔森菌感染机体过程中阻止 MAPK 介导的细胞因子转录激活反应<sup>[17-18]</sup>。在入侵果蝇(*Drosophila*)时,YopJ 也可以利用这一机制作用于果蝇的 TAK1,导致 MAPK 信号通路下游分子 C-Jun NH2 端激酶(C-Jun NH2-terminal kinase, JNK)及 NF- $\kappa$ B 均无法激活<sup>[19]</sup>。同样作用机制的还有沙门菌的效应分子 AvrA,其乙酰基转移酶活性也可以抑制 JNK 的激活,并抑制巨噬细胞凋亡从而促进感染过程中沙门菌的定植<sup>[20]</sup>。福氏志贺菌(*Shigella flexneri*)是志贺菌属的细菌,是人类细菌性痢疾的病原菌,其 T3SS 分泌的蛋白 OspF 具有磷酸苏氨酸裂解酶活性,在入侵机体过程中,OspF 可以催化 MAPKs 中的 P38 激酶<sup>[21]</sup>及 ERK<sup>[22]</sup>不可逆地脱去磷酸基团。MAPKs 的去磷酸化导致 H3 组蛋白的第十位丝氨酸残基无法磷酸化,而这一磷酸化过程对于染色质的集聚组装是必需的。染色质无法组装导致 NF- $\kappa$ B 分子入核后无法与之结合,故 MAPK 及 NF- $\kappa$ B 信号通路均被抑制<sup>[23]</sup>。爱德华菌属杀鱼巴斯德菌(*Edwardsiella piscicida*)是一类可以引起细菌性鱼病的病原菌,其 T3SS 分泌的一种蛋白 EseH 也具有磷酸苏氨酸裂解酶活性,作用方式与 OspF 相同,在侵染宿主细胞过程中可使 ERK1/2、P38 $\alpha$ 、JNK 无法磷酸化,从而抑制下游信号通路。杀鱼巴斯德菌野生型菌株与敲除 EseH 基因的菌株相比致病性明显增强,侵染机体时可进一步抑制宿主细胞分泌 TNF- $\alpha$ 、IL-12、IL-10、干扰素等,从而更加有利于细菌在宿主内的生存和扩散,促使鱼类的感染性症状加剧<sup>[24]</sup>。

### 2.2 抑制 NF- $\kappa$ B 的激活从而干扰下游信号传导

福氏志贺菌(*Shigella flexneri*) T3SS 分泌的蛋白 Osp1 具有脱酰胺酶的活性,可选择性脱去 E2

泛素结合酶 Ubc13 第 100 位谷氨酰胺的酰胺基,使其变成谷氨酸从而导致其失活。而 Ubc13 对于下游 TRAF6 的自我多聚泛素化是必需的,TRAF6 因无法活化从而进一步沉默 NF- $\kappa$ B 信号通路<sup>[25]</sup>。志贺菌 T3SS 的另一效应分子 OspG 可以通过泛素分子表面的疏水区与 E2 泛素结合酶结合来激活其 ATP 激酶活性。在感染 HeLa 细胞的过程中,OspG 可抑制 I $\kappa$ B $\alpha$  降解,I $\kappa$ B $\alpha$  因无法与 NF- $\kappa$ B 二聚体 (IKK $\alpha$ 、IKK $\beta$ ) 分离从而抑制 NF- $\kappa$ B 激活,进一步促进志贺菌的存活和扩散<sup>[26]</sup>。

### 2.3 通过分泌 TcpS 干扰下游信号传导

TcpS 蛋白 (Toll/IL-1 receptor containing proteins) 是一些细菌分泌的一类含有 TIR 结构域的蛋白,其结构与 TLR 的 TIR 结构域类似,故可以直接结合 TLR 或者与 TLR 下游接头蛋白结合从而干扰正常的信号转导过程<sup>[27-28]</sup>。尿路致病性大肠埃希菌 CFT073 菌株 (uropathogenic *E. coli* strain CFT073, *E. coli* CFT073) 分泌的含 TIR 结构域的蛋白称为 TcpC。TcpC 基因位于 *E. coli* CFT073 菌株的 serU 岛中,在岛的中央位置有 TcpC 操纵子的两个基因,紧挨其 serU 岛的 5' 端附着位点处有整合酶基因。TcpC 氨基酸序列分析显示,其 TIR 结构域中的 TLR 同源区包含一个 Box1 基序,而真核生物的 TIR 结构域中也有此基序,所以在 *E. coli* CFT073 菌株入侵宿主的过程中,TcpC 可以与宿主细胞的 MyD88 接头蛋白结合,造成宿主细胞的 MyD88 无法与 TLR4 的 TIR 结构域结合,或直接与宿主细胞 TLR4 结合干扰下游信号传递过程,进一步抑制巨噬细胞分泌 IL-6 及 TNF,改变宿主固有免疫应答功能状态,从而逃避机体免疫效应,更利于该大肠埃希菌在宿主体内的存活和增殖<sup>[29-33]</sup>。布氏杆菌 (*B. melitensis*) 分泌的此类蛋白为 TcpB,又称为 BtpA/Btp1<sup>[34]</sup>,TcpB 通过干扰 TLR2 信号通路可以抑制被感染树突状细胞成熟,降低其抗原提呈能力,抑制促炎症因子的分泌<sup>[35]</sup>;同时,TcpB 也可与 MAL 蛋白以及 TLR4 结合,通过干扰 MAL 蛋白与 TLR4 的结合来抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路<sup>[36]</sup>,并增强磷酸化的 MAL 蛋白的多聚泛素化,加速 MAL 蛋白的降解从而阻断下游信号通路<sup>[37]</sup>。粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*) 是一类在免疫功能正常的人体中不会引起疾病,但在免疫力低下的患者中可以引起泌尿道感染、肝胆脓毒症等疾病的革兰

阳性菌。其 V583 基因组可编码 TcpF 蛋白,TcpF 的 TIR 结构域位于其 N 端,其 C 端基序 KVRFKLKK 与 TcpB 的功能基序相似。过表达纯化的 TcpF 蛋白在体外可与 MyD88 蛋白特异性结合,这一作用依赖于 TcpF Box2 基序的 BB loop;哺乳动物细胞中过表达 TcpF 会抑制脂磷壁酸引起的 NF- $\kappa$ B 的激活。与 TcpF 基因敲除株相比,野生株在巨噬细胞中的存活率高,并可以使被感染的巨噬细胞分泌的细胞因子的量显著降低,同时使 NF- $\kappa$ B 的分子之一 P65 的表达降低,推测这可能是粪肠球菌在免疫力低下患者体内引起各种感染的一种机制<sup>[38]</sup>。金黄色葡萄球菌分泌的蛋白 TirS 是 TcpC 的同源蛋白,但其 N 端与 TcpC 差异较大,TirS 会干扰 TLR2 信号途径,通过与 MyD88、TIRAP 蛋白结合来降低促炎症因子 G-CSF 和 MCP-1 的分泌,从而促进金黄色葡萄球菌在宿主体内的感染定植<sup>[39]</sup>。

由以上可知,病原菌可以通过抑制 TLR 信号通路中 MAPK 及 NF- $\kappa$ B 的活化或者直接与 TLR 信号通路中必需的接头蛋白结合而干扰、阻断 TLR 信号通路正常的信息传递,从而实现 TLR 信号通路介导的免疫应答的逃逸。

### 3 结 语

免疫系统依靠复杂的、高度动态的信号转导系统来调节机体的固有免疫应答,所以,对病原菌来说,干扰固有免疫信号转导、抑制固有免疫细胞的活化,是其逃避固有免疫应答、利于其在宿主体内生存和增殖的有效方式。除了上述干扰信号通路抑制免疫细胞活化之外,病原菌还可以通过多种方式如分泌毒素分子至宿主细胞、逃避吞噬作用、抑制补体效应功能、修饰其 PAMP 等来逃避机体固有免疫。深入研究病原菌逃逸机体固有免疫应答机制,不仅可以帮助我们更好地理解病原菌与机体之间的相互作用,为进一步阐明病原菌的致病机制提供新的实验依据,而且能为相应感染性疾病的预防和治疗措施的设计提供新的思路 and 理论指导,具有重要的意义。

### 参考文献

- [1] BROZ P, MONACK D M. Newly described pattern recognition receptors team up against intracellular pathogens[J]. *Nat Rev Immunol*,2013,13(8):551-

- 565.
- [2] NG T M, KORTMANN J, MONACK D M. Policing the cytosol—bacterial-sensing inflammasome receptors and pathways [J]. **Curr Opin Immunol**, 2013, 25 (1):34-39.
- [3] FRANCHI L, MUNOZ-PLANILLO R, NUNEZ G. Sensing and reacting to microbes via the inflammasomes [J]. **Nat Immunol**, 2012, 13(4):325-332.
- [4] JIMENEZ-DALMARONI M J, GERSWHIN M E, ADAMOPOULOS I E. The critical role of toll-like receptors—from microbial recognition to autoimmunity: a comprehensive review [J]. **Autoimmun Rev**, 2016, 15 (1):1-8.
- [5] KAGAN J C, MAGUPALLI V G, WU H. SMOCs: supramolecular organizing centres that control innate immunity [J]. **Nat Rev Immunol**, 2014, 14 (12): 821-826.
- [6] DE NARDO D. Toll-like receptors: activation, signalling and transcriptional modulation [J]. **Cytokine**, 2015, 74(2):181-189.
- [7] PEREZ-LOPEZ A, ROSALES-REYES R, ALPUCHE-ARANDA C M, et al. Salmonella downregulates nod-like receptor family CARD domain containing protein 4 expression to promote its survival in B cells by preventing inflammasome activation and cell death [J]. **J Immunol**, 2013, 190(3):1201-1209.
- [8] PHA K, NAVARRO L. Yersinia type III effectors perturb host innate immune responses [J]. **World J Biol Chem**, 2016, 7(1):1-13.
- [9] LAROCK C N, COOKSON B T. The Yersinia virulence effector YopM binds caspase-1 to arrest inflammasome assembly and processing [J]. **Cell Host Microbe**, 2012, 12(6):799-805.
- [10] GE J, GONG Y N, XU Y, et al. Preventing bacterial DNA release and absent in melanoma 2 inflammasome activation by a Legionella effector functioning in membrane trafficking [J]. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2012, 109(16):6193-6198.
- [11] WALDHUBER A, PUTHIA M, WIESER A, et al. Uropathogenic escherichia coli strain CFT073 disrupts NLRP3 inflammasome activation [J]. **J Clin Invest**, 2016, 126(7):2425-2436.
- [12] BRODSKY I E, PALM N W, SADANAND S, et al. A Yersinia secreted effector protein promotes virulence by preventing inflammasome recognition of the type III secretion system [J]. **Cell Host Microbe**, 2010, 7(5):376-387.
- [13] ZWACK E E, SNYDER A G, WYNOSKY-DOLFI M A, et al. Inflammasome activation in response to the Yersinia type III secretion system requires hyperinjection of translocon proteins YopB and YopD [J/OL]. **mBio**, 2015, 6(1):e02095-14.
- [14] SHIMADA T, PARK B G, WOLF A J, et al. Staphylococcus aureus evades the lysozyme-based digestion of peptidoglycan that links phagocytosis and macrophage IL-1 $\beta$  secretion [J]. **Cell Host Microbe**, 2010, 7(1):38-49.
- [15] PUSHKARAN A C, NATARAJ N, NAIR N, et al. Understanding the structure-function relationship of lysozyme resistance in staphylococcus aureus by peptidoglycan o-acetylation using molecular docking, dynamics, and lysis assay [J]. **J Chem Inf Model**, 2015;55(4):760-770.
- [16] DUESBERY N S, WEBB C P, LEPPLA S H, et al. Proteolytic inactivation of MAP-kinase-kinase by anthrax lethal factor [J]. **Science**, 1998;280(5364): 734-737.
- [17] MUKHERJEE S, KEITANY G, LI Y, et al. Yersinia YopJ acetylates and inhibits kinase activation by blocking phosphorylation [J]. **Science**, 2006, 312 (5777):1211-1214.
- [18] MA K W, MA W. YopJ family effectors promote bacterial infection through a unique acetyltransferase activity [J]. **Microbiol Mol Biol Rev**, 2016, 80(4): 1011-1027.
- [19] PAQUETTE N, CONLON J, SWEET C, et al. Serine/threonine acetylation of TGF $\beta$ -activated kinase (TAK1) by Yersinia pestis YopJ inhibits innate immune signaling [J]. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2012, 109(31):12710-12715.
- [20] WU H X, JONES R M, NEISH A S. The Salmonella effector AvrA mediates bacterial intracellular survival during infection *in vivo* [J]. **Cell Microbiol**, 2012, 14(1):28-39.
- [21] REITERER V, GROSSNIKLAUS L, TSCHON T, et al. Shigella flexneri type III secreted effector OspF reveals new crosstalks of proinflammatory signaling pathways during bacterial infection [J]. **Cell Signal**, 2011, 23(7):1188-1196.
- [22] KIM D W, CHU H, JOO D H, et al. OspF directly attenuates the activity of extracellular signal-regulated kinase during invasion by shigella flexneri in human dendritic cells [J]. **Mol Immunol**, 2008, 45(11): 3295-3301.
- [23] ARBIBE L, KIM D W, BATSCHE E, et al. An injected bacterial effector targets chromatin access for transcription factor NF-kappaB to alter transcription of host genes involved in immune responses [J]. **Nat Immunol**, 2007, 8(1):47-56.
- [24] HOU M, CHEN R, YANG D, et al. Identification

- and functional characterization of EseH, a new effector of the type III secretion system of *edwardsiella piscicida* [J/OL]. **Cell Microbiol**, 2017, 19(1), e12638.
- [25] SANADA T, KIM M, MIMURO H, et al. The shigella flexneri effector ospI deamidates UBC13 to dampen the inflammatory response [J]. **Nature**, 2012, 483(7391):623-626.
- [26] ZHOU Y, DONG N, HU L, et al. The Shigella type three secretion system effector OspG directly and specifically binds to host ubiquitin for activation [J/OL]. **PLoS One**, 2013, 8(2):e57558.
- [27] RANA R R, ZHANG M, SPEAR A M, et al. Bacterial TIR-containing proteins and host innate immune system evasion [J]. **Med Microbiol Immunol**, 2013, 202(1):1-10.
- [28] PATTERSON N J, WERLING D. To con protection: TIR-domain containing proteins (Tep) and innate immune evasion [J]. **Vet Immunol Immunopathol**, 2013, 155(3):147-154.
- [29] CIRL C, WIESER A, YADAV M, et al. Subversion of toll-like receptor signaling by a unique family of bacterial toll/interleukin-1 receptor domain-containing proteins [J]. **Nat Med**, 2008, 14(4):399-406.
- [30] SNYDER G A, CIRL C, JIANG J S, et al. Molecular mechanisms for the subversion of MyD88 signaling by TepC from virulent uropathogenic *escherichia coli* [J]. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2013, 110(17):6985-6990.
- [31] YADAV M, ZHANG J Y, FISCHER H, et al. Inhibition of TIR domain signaling by TepC: MyD88-dependent and independent effects on *escherichia coli* virulence [J/OL]. **PLoS Pathog**, 2010, 6(9):e1001120.
- [32] SCHUBERT S, NORENBERG D, CLERMONT O, et al. Prevalence and phylogenetic history of the TepC virulence determinant in *escherichia coli* [J]. **Int J Med Microbiol**, 2010, 300(7):429-434.
- [33] WALDHUBER A, SNYDER G A, ROMMLER F, et al. A comparative analysis of the mechanism of toll-Like receptor-disruption by TIR-containing protein c from uropathogenic *escherichia coli* [J]. **Pathogens**, 2016, 5(1):25.
- [34] SNYDER G A, DEREDGE D, WALDHUBER A, et al. Crystal structures of the toll/interleukin-1 receptor (TIR) domains from the brucella protein tcpB and host adaptor TIRAP reveal mechanisms of molecular mimicry [J]. **J Biol Chem**, 2014, 289(2):669-679.
- [35] SALCEDO S P, MARCHESINI M I, LELOUARD H, et al. Brucella control of dendritic cell maturation is dependent on the TIR-containing protein btp1 [J/OL]. **PLoS Pathog**, 2008, 4(2):e21.
- [36] ALAIDAROUS M, VE T, CASEY L W, et al. Mechanism of bacterial interference with TLR4 signaling by brucella toll/interleukin-1 receptor domain-containing protein TepB [J]. **J Biol Chem**, 2014, 289(2):654-668.
- [37] SENGUPTA D, KOBLANSKY A, GAINES J, et al. Subversion of innate immune responses by brucella through the targeted degradation of the TLR signaling adapter, mal [J]. **J Immunol**, 2010, 184(2):956-964.
- [38] ZOU J, BAGHDAYAN A S, PAYNE S J, et al. A TIR domain protein from *E. faecalis* attenuates MyD88-mediated signaling and NF- $\kappa$ B activation [J/OL]. **PLoS One**, 2014, 9(11):e112010.
- [39] ASKARIAN F, VAN SORGE N M, SANGVIK M, et al. A *Staphylococcus aureus* TIR domain protein virulence factor blocks TLR2-mediated NF- $\kappa$ B signaling [J]. **J Innate Immun**, 2014, 6(4):485-498.

[ 本文编辑 沈 敏 ]