

Typhoid toxin exhausts the RPA response to DNA replication stress driving senescence and *Salmonella* infection

傷寒毒素耗盡響應 DNA 複製壓力的 RPA 導致衰老和沙門氏菌感染

Angela E. M. Ibler, Mohamed ElGhazaly, Kathryn L. Naylor,
Natalia A. Bulgakova, Sherif F. El-Khamisy & Daniel Humphreys
Nat Commun. 10, 4040 (2019).

Speaker: Ying-Shan Chen (陳熒珊)

Time: 15:00~16:00, Oct. 28th, 2020

Commentator: Dr. Masayuki Hashimoto (橋本昌征 教授) **Place:** Room 601

Abstract

細菌病原體已經進化出複雜的方法來劫持協調修復和細胞命運決策，包括生存、細胞凋亡和衰老的宿主 DNA 損傷反應 (DDR)¹。根據先前的研究報導，傷寒沙門氏菌通過傷寒毒素激活宿主 DDR 以促進慢性感染和傷寒症狀的發生，如：發燒、腹痛、腹瀉甚至死亡²。然而，我們並不清楚細胞 DDR 是如何對傷寒毒素進行反應，且其促進感染的機制亦不明瞭。因此在這項研究中，作者對此進行了探討。本篇文章報導了傷寒毒素所誘導的非典型 DDR，此種非典型 DDR 的表型被稱為 RING。其特徵是磷酸化組蛋白 H2AX (γ H2AX) 在核外圍大量累積以及複製蛋白 A (RPA) 的過度磷酸化。產生此種現象是由於傷寒毒素會產生過量 ssDNA 產物，促使 RPA 途徑超載，進而導致 RPA 衰竭和細胞衰老。更甚者，衰老表型細胞將通過未知的衰老相關分泌因子將衰老現象傳遞至未被感染的旁觀者細胞，以此增強沙門氏菌感染。至此，作者發現了一種新型的促感染機制，這項機制是具有遺傳毒性的沙門氏菌通過誘導 ssDNA 形成，進而耗盡 RPA 來驅動宿主細胞衰老並促進感染。本項研究工作揭示了傷寒毒素的新作用，它可以操縱宿主細胞反應，這項研究對全球重要的傳染疾病具有重大意義。

References

- 1 Spanò, S., Ugalde, J. E. & Galán, J. E. Delivery of a *Salmonella* Typhi exotoxin from a host intracellular compartment. *Cell host & microbe* **3**, 30-38 (2008).
- 2 Song, J., Gao, X. & Galán, J. E. Structure and function of the *Salmonella* Typhi chimaeric A 2 B 5 typhoid toxin. *Nature* **499**, 350-354 (2013).