

微生物及免疫學研究所專題討論摘要

***Shigella* ubiquitin ligase IpaH7.8 targets gasdermin D for degradation to prevent pyroptosis and enable infection**

Giovanni Luchetti , Justin L Roncaioli , Roberto A Chavez , Alexander F Schubert , Eric M Kofoed , Rohit Reja , Tommy K Cheung , Yuxin Liang , Joshua D Webster , Isabelle Lehoux , Elizabeth Skippington , Janina Reeder , Benjamin Haley , Man Wah Tan , Christopher M Rose , Kim Newton , Nobuhiko Kayagaki , Russell E Vance, Vishva M Dixit

Cell Host Microbe. 2021 Oct 13;29(10):1521-1530.e10.

Speaker: Yi-Chen Tu (杜依蓁)

Time: 15:00-16:00, May.04, 2022

Commentator: Dr. Chia Yu Chi (齊嘉鈺 醫生)

Place: Lecture room 601

BACKGROUND 炎症小體能感應外來環境刺激的受體，激活的炎症小體啟動適當且必要的先天免疫反應以維持體內平衡。當宿主的炎症小體識別受體 (PRR) 感應到包括脂多醣 (LPS) 在內的病原體相關分子模式 (PAMP) 時，會觸發稱為焦亡的裂解細胞死亡，以消除細胞內病原體複製生態位 [1]。然而，隨著這些病原體及其宿主的共同進化，細菌病原體已經發展出逃避細胞內在清除機制的 ability。志賀氏菌是一種革蘭氏陰性病原體，可以在非吞噬細胞中存活，大約 30 種具有未表徵活性的志賀氏菌毒力效應物將通過 III 型分泌系統 (T3SS) 注入宿主體內[2]。在這項研究中，作者想要找出哪些毒力效應物可以幫助志賀氏菌逃避人類細胞焦亡。

METHODS 在細胞實驗中，作者使用下一代測序 (NGS) 篩選了志賀氏菌毒力因子的集合，以了解它們抑制 LPS 誘導的細胞焦亡的能力，接續以質譜法鑑定 IpaH7.8 作用的底物。最後在動物實驗中，作者使用 Nlrc4^{-/-}Gsdmd^{-/-}小鼠與 Gsdmd^{-/-}小鼠雜交產生的 Nlrc4^{-/-}小鼠進一步證實上述研究。

RESULTS 作者發現，細菌 E3 泛素連接酶 IpaH7.8 通過靶向人類 GSDMD 的 N 末端成孔結構域 (PFD) 來阻止人體細胞中的細胞焦亡，從而進行蛋白酶體降解。然而，IpaH7.8 並不能降解小鼠細胞中的 GSDMD。在動物實驗中發現，Nlrc4^{-/-} Gsdmd^{-/-}小鼠對 *S. flexneri* 感染高度敏感，並且比野生型遭受更嚴重的疾病。

CONCLUSIONS 在這項研究中，作者證實志賀氏菌效應器 E3 泛素連接酶 IpaH7.8 通過泛素化人類 GSDMD 來阻斷人體細胞中的細胞焦亡。然而，IpaH7.8 無法造成小鼠中 GSDMD 降解的特異性仍然未知。

References

1. Shi, J., Zhao, Y., Wang, K., Shi, X., Wang, Y., Huang, H., Zhuang, Y., Cai, T., Wang, F., and Shao, F. (2015). Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature* 526, 660–665.
2. Parsot, C. (2009). *Shigella* type III secretion effectors: how, where, when, for what purposes? *Curr. Opin. Microbiol.* 12, 110–116.