

病原菌操控宿主固有免疫细胞以求生存的机制 研究进展

张玲¹ 梁文章¹ 陈敏² 马翠卿^{1*}

(¹河北医科大学基础医学院免疫教研室, 石家庄 050017; ²华北石油疾病预防控制中心, 任丘 062552)

摘要 在急性感染和传统感染模式中, 宿主利用固有免疫机制应对一系列病原体的入侵。然而, 一些病原菌可以成功逃避、抑制或颠覆免疫检测、信号转导或有效杀伤。该文就病原菌如何操纵宿主细胞的防御功能, 调节胞内杀伤、信号转导, 破坏固有免疫系统受体间分子信号的交联作用, 并最终使微生物在宿主体内适应性生长、持续感染等方面作一综述。

关键词 固有免疫细胞; 固有免疫; 病原菌; 持续感染

病原微生物感染时, 一线防御细胞, 如中性粒细胞、巨噬细胞及树突状细胞(DCs), 通过模式识别受体(PRRs)识别入侵的病原菌。PRRs经由胞外和胞内活化级联反应如Toll样受体(TLR)途径预警哺乳动物的免疫系统, 其目的是引起天然抗菌和炎症反应, 并触发适应性免疫, 以控制或消除感染^[1-2]。PRRs识别微生物的特定结构, 后者通常被称为病原相关分子模式(PAMPs)。PRRs的识别具有广谱性同时又具有特异性, 其还具有在脂筏上形成功能性多受体复合物的能力^[3], 这促使了大量组合系统的产生, 并使得识别系统进一步多样化且具有协同操作PRRs的信号转导的能力, 至少在原则上, 使宿主细胞可以检测到任何类型的感染, 区分不同的病原菌并设定相关背景的免疫应答。

然而, 病原菌在与宿主细胞共同进化的竞赛中, 演变出可以成功逃避、抑制或颠覆免疫检测, 信号转导或有效杀伤时将导致宿主不能及时清除病原菌而继发慢性感染或疾病^[4-5]。在某种程度上, 因为宿主的天然防御首先遇到病原菌, 故病原微生物优先靶向固有免疫系统^[6]。此外, 由于在适应性免疫反应的发展中固有免疫机制的指导作用, 通过损伤固有免疫, 病原菌可以全面破坏宿主的防御系统。以下将就病原菌如何操纵宿主细胞的防御功能, 调节胞内杀伤、信号转导, 破坏固有免疫系统受体间分子信号的交联作用等机制作一综述。

1 病原菌在胞内建立一种侵袭生态位以适应胞内生存

1.1 利用吞噬小体(或吞噬囊泡)建立侵袭生态位

病原菌被一线免疫细胞识别进入细胞后, 入侵的病原菌或位于细胞质, 或位于密闭的囊泡结构中。可以推测, 所有细胞内的病原菌在进入细胞内的某一阶段都位于一个膜封闭的小室, 即便这一阶段是短暂的。该初始小室(囊泡或被修饰的吞噬小体)为病原菌提供了一些具有保护性的区域, 病原菌在胞浆内存活之前采用不同的策略在该结构中繁殖或逃离, 而后播散至宿主全身。例如, 肠道沙门氏菌和军团菌^[7], 被巨噬细胞被动内化后, 形成含军团菌的囊泡(LCV), 这一吞噬体可被Dot/Icm分泌系统(一种IV型分泌系统T4SS)所修改。后者通过阻止囊泡成酸性和阻止晚期内体和溶酶体中的蛋白与LCVs融合, 使LCV逃避常见的巨噬细胞降解途径; 军团菌通过T4SS效应分子SidJ进一步修改吞噬体, 招募小的内质网来源的小泡到达吞噬体膜表面, 而后介导与这些小泡融合^[8], 从而为细菌提供了一个潜在的富含营养的环境。随着进一步感染, 这些小泡消失(从形态学上评估), 核糖体与LCV膜相互作用, 这样细菌处于一个粗面内质网样的囊泡之中从而在此长期适

收稿日期: 2011-05-13 接受日期: 2011-08-28

国家自然科学基金(No.30901350)、河北省自然科学基金(No.C2009001091)和河北省卫生厅(No.09054)资助项目

*通讯作者。Tel: 0311-86265664, E-mail: macuiqing@sina.com

应性生长。与此相似, 肠道沙门氏菌通过一组T3SS效应因子, 修改了其吞噬体样的囊泡, 为细菌的生存和复制提供了一个保护性环境^[7]。李斯特菌最初也被发现存在于囊泡中, 这些囊泡是短暂的, 李斯特菌利用膜穿孔素李斯特菌细胞溶素O, 以及酶PlcA和PlcB破坏膜周, 从而使该菌在其囊泡与溶酶体融合前逸出囊泡。随后, 在胞浆中繁殖并通过肌动蛋白介导在细胞与细胞间播散^[8-9]。病原菌通过不同途径在宿主细胞内生存, 而这一过程通常涉及到分泌的细菌效应因子对宿主细胞的胞内信号通路的调控。

1.2 利用自噬体建立侵袭生态位

从激素、IFN- γ 处理到饥饿或感染等情况下, 宿主细胞还可利用胞内自噬这一重要机制以消除微生物^[10]。尽管自噬是宿主的一种防御机制, 但许多病原菌已经进化到利用自噬体作为生存的小生态环境。牙龈卟啉单胞菌、立克次体和沙眼衣原体在富含内质网标记和自噬体标记ATG7的多膜小室中存

活^[11]。李斯特菌还可以在自噬体内复制, 在巨噬细胞中, 李斯特菌素O可以溶解细胞中的含李斯特菌的囊泡并靶向进入能在此高效复制的自噬体^[12](图1)。

2 病原菌通过控制caspase 1的活化以在胞内长期存活

一些胞内病原菌通过控制胞内caspase 1的活化, 以抑制促炎症因子的产生及抑制细胞死亡, 从而有利于自身在胞内的长期存活。

通常TLRs识别细胞表面的或内涵体中的PAMPs, 而核结合低聚反应区蛋白样受体(NLR)识别胞内小室中的PAMPs^[13]。TLR和NLR介导的PAMPs的识别, 致使宿主细胞信号转导通路激活, 进而导致促炎症因子的产生, 从而触发固有免疫和适应性免疫应答; 在胞浆中, 一些NLRs识别微生物分子能触发胞内的一个多蛋白复合物中的caspase 1的活化, 这个复合物被定义为炎性体(inflammasome)(图1)^[14]。

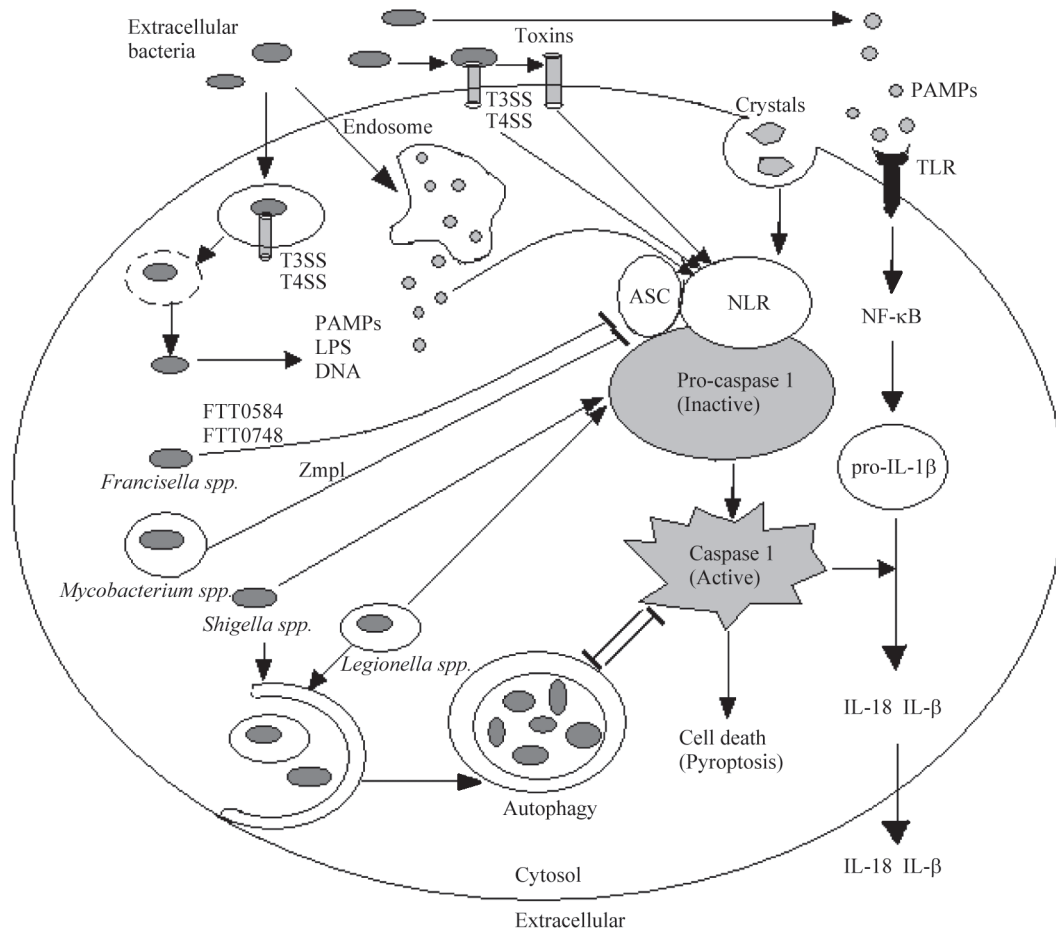


图1 胞内病原体操控自噬和炎性体的活化

Fig.1 Autophagy and inflammasome activation can be manipulated by intracellular pathogens

炎性体由caspase 1、凋亡相关的斑点样蛋白(ASC)和不同的NLRs组成。NLR是连接ASC蛋白和无活性的pro-caspase 1的桥梁^[15]。ASC是炎性体的一个接头蛋白或有活性的增强子,其能激活caspase 1^[16]。

炎性体的聚合及活化引起pro-caspase 1活化,后者由p20和p10两个亚单位形成的异源二聚体^[17]。这种caspase 1的激活联合TLR的激活,增加了pro-IL-1 β 的产生。活化的Caspase 1的功能是促进多种ILs的成熟,如IL-1 β 、IL-18和IL-33^[18]。由活化的巨噬细胞与单核细胞产生的IL-1 β 诱导了抗病原菌宿主反应,并伴随着ROS、RNI的产生,其他促炎症因子的激活,招募炎性细胞至感染部位,蛋白分泌和pyroptosis^[18-19]。

一些胞内病原菌毒力的重要作用是控制caspase 1的活化和细胞死亡。分枝杆菌可以阻止caspase 1激活和IL-1 β 的分泌。*zmp1*基因(也称为*Rv0198c*)在这个过程中发挥了关键作用,推测其在结核分枝杆菌和牛分枝杆菌中编码一种Zn²⁺金属蛋白酶。由缺乏*zmp1*基因的分枝杆菌感染的巨噬细胞触发了caspase 1的活化,进而增加IL-1 β 的分泌,在吸入感染的老鼠肺部提高了巨噬细胞对结核杆菌的清除及降低了细菌载量^[20]。另外,沙门氏菌和军团菌可以通过形成自噬体(autophagy)而抑制caspase 1的活化进而阻止细胞死亡^[21]。

耶尔森菌的RHoGTP酶RAC1上的YopE和YopT干扰了caspase 1介导的pro-IL-1 β 在巨噬细胞中的成熟。而且,耶尔森菌感染初始巨噬细胞会导致一种YopJ依赖的细胞凋亡,因为YopJ和TLR4的信号转导能最大程度地激活caspase 3^[22]。这个过程将有利于耶尔森菌在感染早期的生长。

3 病原菌通过干扰胞内信号转导以破坏宿主的防御机制

通常一线宿主细胞识别病原菌的同时,会将获得的各种“输入消息”传入胞内,以作出相应的细胞反应。信号蛋白间的相互作用犹如一张无边的网状系统,该系统中的元素称为节点(node),多数节点只和一到两个相邻的节点之间存在相互作用关系,但有少数节点却有较多的链接,这些少数的节点被称为中枢。中枢在整个网络系统中仅占8%的数量,但它的连接点多达30%。因此,当随便消除一个节点时,这个网状系统并不会被毁坏,但如果消除一个中枢,那么网状系统30%的作用就会受到影响。因此,病

原菌毒力因子与信号转导通路中不同节点的相互作用直接影响着疾病的进程与转归。如果细菌毒力因子以中枢节点作为攻击靶位,这往往导致宿主大范围免疫功能被破坏而出现急性感染。例如,Toll/IL-1受体(TIR)的受体区与接头蛋白之间的相互作用是激发起始信号级联反应所必需的,近来鉴定出某些细菌蛋白和TIR结构域有同源性。还发现在TLR和IL-1受体蛋白中及在他们信号转导的接头蛋白中存在TIR蛋白-蛋白相互作用模式^[23],表达这些蛋白的病原菌感染细胞后,细胞分泌促炎症因子的减少证实了细菌的TIR同源区如大肠埃希菌的TcpC、布鲁氏菌的TcpB、伤寒沙门菌的TlpA等干扰了TLR的信号转导^[24-25]。这不仅抑制了促炎症细胞因子的产生,而且促进了细胞内细菌的复制。在众多病原菌中,有成百的蛋白含有TIR结构域,这些蛋白也许因此具有一种原始功能——帮助细菌克服单细胞生物的掠夺行为,正如上述提到的毒力因子的作用。而慢性感染的细菌,多与宿主间有长期共存的现象,其不会大范围地攻击宿主的免疫系统,多以节点作为靶位。

另外,当宿主细胞将识别病原菌的信息通过非线性信号级联反应向胞内传递时,需要恰当地处理和整合这些信息,大量信号传递途径汇集于一个交联作用机制的相关节点上,病原菌可能会影响这些信号的协同或拮抗作用^[26]。这样,有些病原菌诱导拮抗途径,进而导致免疫抑制。有些病原菌可能诱导协同作用,使宿主免疫反应偏离保护性免疫,例如:由Th1细胞介导的保护性免疫却促进了Th2细胞反应。越来越多的文献表明,不同病原菌利用其特定致病因子,无论是在受体水平或在下游信号传导水平,采用激发、颠覆或破坏固有免疫受体间交联作用的策略,以促进微生物适应生存并持续感染。这些机制被称为“交联作用操纵”。

4 病原菌利用其毒力因子间的相互协调以适应胞内生存

一些宿主适应性病原菌的毒力因子的组合活性可以调节免疫反应,如沙门氏菌,其最初在肠道内触发了一个强烈的促炎症因子反应以利于其扩散,但其随后通过毒力因子调节免疫反应,下调了一系列NF- κ B依赖的基因的表达^[27]。因此,沙门氏菌侵袭宿主细胞需要毒力因子诱导的对宿主免疫的破坏及胞内肌动蛋白的重新组装,因为后者在受到沙门

氏菌的其他毒力因子作用后可以很快恢复^[28],提示成为宿主适应性病原菌的必备条件是可以调整其与宿主的相互作用,即便是急性感染也是如此。因此,感染期间对立活性的因子的表达和分泌可能受特殊时间段的限制,细菌经历了选择进化逐渐为其在胞内生存创造条件。

5 病原菌诱导免疫抑制剂的生成以缓解机体的炎症反应

有些微生物具有调节cAMP或IL-10产生的遗传性编码机制。临床上几个重要的人类病原菌(如结核杆菌、麻风杆菌、幽门螺旋杆菌、白色念珠菌)诱导TLRs和DC-SIGN (DC特异性ICAM3偶联的非整合蛋白,又称CD209)之间的交联作用,这导致DCs产生高水平的IL-10^[29]。病原菌与MMR和DC-SIGN的结合也被报道引起IL-10的分泌,后者缓解了由Th1细胞介导的促炎症反应。这对结核分枝杆菌来说是有利的,已经证实IL-10的存在有利于结核分支杆菌的复制^[30-31]。牙龈卟啉单胞菌诱导巨噬细胞脂筏中的TLR2和两种G蛋白偶联受体(GPCRs)-CXCR4和补体受体C5aR的募集和交联,从而诱导cAMP持续高水平存在^[32-33]。金黄色葡萄球菌表达的细胞壁相关腺苷合成酶A (AdsA)可以转换一磷酸腺苷为腺苷^[34],其结合胞外的腺苷刺激性G蛋白偶联的腺苷受体A2AR和A2BR,进而增加了胞内cAMP水平。许多病原菌利用IL-10和cAMP的免疫抑制性削弱了固有免疫防御作用^[35-36]。

6 小结与展望

6.1 毒力因子的选择与进化

目前,已知的病原菌可通过多种不同的机制与宿主细胞相互作用,通常是依靠其效应因子(或称为毒力因子)与宿主细胞相互作用,但病原菌常能编码多种效应因子的相关拷贝:例如EHEC可产生至少14种III型分泌系统T3SS效应因子NleG的异构体、李斯特菌可分泌多种内化素蛋白。尽管在有些情况下,这些蛋白可能会靶向宿主细胞的相关成分,但是在某种情况下,可能是冗余的。尽管最近研究表明细菌效应蛋白对在宿主间的成功传送是至关重要的,但是为何病原菌会产生众多的看起来似乎是冗余的效应因子,对此尚有争议^[37]。目前已知在细菌间(通过噬菌体、接合或转化)的效应因子编码基因的转移在病原菌多样

性产生和新的疾病的产生中起着重要的作用。

6.2 攻击的协调性

具有T3SS的病原菌通常有大量的效应因子(常常是10多个至上百个),如最近研究表明,EHEC有至少40种T3SS效应物,而植物病原菌假单胞菌属致病菌有190种T3SS效应物^[38]。在有T4SS的病原菌中也有大量类似的效应因子,如嗜肺军团菌。由此提出一个非常重要的问题:这些效应因子是如何被调节表达、分泌及发挥功能性传递的?更为重要的是,它们如何相互协调?最近报道了G⁺菌金黄色葡萄球菌的毒力因子的协调作用:其穿孔素panton-valentine leukocidin的产生可增加Spa (一种已知的金黄色葡萄球菌的毒力因子)的产生^[39],该研究者指出panton-valentine leukocidin与Spa可发挥协同作用,加剧金黄色葡萄球菌的致病性。在其它具有T3SS或T4SS的病原菌的效应因子中也有类似的效应因子的调节作用。毋庸置疑,这种特异的分泌系统需要协调不同的效应分子以维持整体的毒力策略,但此方面的研究尚未见报道,且粘附先于效应分子传递的研究目前只限于推测。

最近的生物信息学研究显示,这些毒力系统的复杂性可能要比我们想象的还要复杂,病原微生物可通过末端重组即刻产生新的出人意料的T3SS效应分子的杂交品种群^[38],通过将新蛋白编码序列融合至那些控制T3SS效应因子的表达和分泌的序列,微生物能产生分泌性效应因子的新组合。这些似乎加速了效应因子的进化,加之编码这些杂交效应因子的基因有定位于易变基因座位的倾向,可通过毒力或播散赋予细菌强大的筛选压力,提示病原微生物可以调整被诱导的宿主细胞的生物学,以致于为了微生物自身的利益,病原菌优化了其致病机制。但是,这种诱导的功能性反应是如何在宿主细胞内协调的,目前还知之甚少。

未来的研究可能还需要鉴别更多的病原菌毒力分子及被其“绑定”的宿主受体,特别是一些具有调节作用的受体,并对病原菌的认识逐步发展至一个高水平,在这个水平上能让我们将知识转化为对疾病的真正理解,只有这样,我们才可能将合理靶向这些效应因子机制作为一种预防或治疗策略。

参考文献 (References)

- 1 Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: Update on Toll-like receptors. *Nat Immunol*

- 2010; 11(5): 373-84.
- 2 Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: A key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol* 2010; 11(9): 785-97.
 - 3 Hajishengallis G, Tapping RI, Harokopakis E, Nishiyama S, Ratti P, Schifferle RE, *et al.* Differential interactions of fimbriae and lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* with the Toll-like receptor 2-centred pattern recognition apparatus. *Cell Microbiol* 2006; 8(10): 1557-70.
 - 4 Lambris JD, Ricklin D, Geisbrecht BV. Complement evasion by human pathogens. *Nat Rev Microbiol* 2008; 6(2): 132-42.
 - 5 Bowie AG, Unterholzner L. Viral evasion and subversion of pattern-recognition receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(12): 911-22.
 - 6 Finlay BB, McFadden G. Anti-immunology: Evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. *Cell* 2006; 124(4): 767-82.
 - 7 Knodler LA, Steele-Mortimer O. Taking possession: Biogenesis of the *Salmonella*-containing vacuole. *Traffic* 2003; 4(9): 587-99.
 - 8 Robinson CG, Roy CR. Attachment and fusion of endoplasmic reticulum with vacuoles containing *Legionella pneumophila*. *Cell Microbiol* 2006; 8(5): 793-805.
 - 9 Shaughnessy LM, Hoppe AD, Christensen KA, Swanson JA. Membrane perforations inhibit lysosome fusion by altering pH and calcium in *Listeria monocytogenes* vacuoles. *Cell Microbiol* 2006; 8(5): 781-92.
 - 10 Orvedahl A, Levine B. Eating the enemy within: Autophagy in infectious diseases. *Cell Death Differ* 2009; 16(1): 57-69.
 - 11 Gutierrez MG, Vázquez CL, Munafó DB, Zoppino FC, Berón W, Rabinovitch M, *et al.* Autophagy induction favours the generation and maturation of the *Coxiella*-replicative vacuoles. *Cell Microbiol* 2005; 7(7): 981-93.
 - 12 Birmingham CL, Canadien V, Kaniuk NA, Steinberg BE, Higgins DE, Brummell JH. Listeriolysin O allows *Listeria monocytogenes* replication in macrophage vacuoles. *Nature*. 2008; 451(7176): 350-4.
 - 13 Ting JP, Lovering RC, Alnemri ES, Bertin J, Boss JM, Davis BK, *et al.* The NLR gene family: A standard nomenclature. *Immunity* 2008; 28(3): 285-7.
 - 14 Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: A molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β . *Mol Cell* 2002; 10(2): 417-26.
 - 15 Mariathasan S, Monack DM. Inflammasome adaptors and sensors: Intracellular regulators of infection and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2007; 7(1): 31-40.
 - 16 Fernandes-Alnemri T, Wu J, Yu JW, Datta P, Miller B, Jankowski W, *et al.* The pyroptosome: A supramolecular assembly of ASC dimers mediating inflammatory cell death via caspase-1 activation. *Cell Death Differ* 2007; 14(9): 1590-604.
 - 17 Diacovich L, Gorvel JP. Bacterial manipulation of innate immunity to promote infection. *Nat Rev Microbiol* 2010; 8(2): 117-28.
 - 18 Goriely S, Neurath MF, Goldman M. How microorganisms tip the balance between interleukin-12 family members. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(1): 81-6.
 - 19 Keller M, Ruegg A, Werner S, Beer HD. Active caspase-1 is a regulator of unconventional protein secretion. *Cell* 2008; 132(5): 818-31.
 - 20 Shao W, Yererssian G, Doiron K, Hussain SN, Saleh M. The caspase-1 digestome identifies the glycolysis pathway as a target during infection and septic shock. *J Biol Chem* 2007; 282(50): 36321-9.
 - 21 Master SS, Rampini SK, Davis AS, Ehlers S, Springer B, Timmins GS, *et al.* *Mycobacterium tuberculosis* prevents inflammasome activation. *Cell Host Microbe* 2008; 3(4): 224-32.
 - 22 Dukuzumuremyi JM, Rosqvist R, Hallberg B, Akerström B, TWolf-Watz H, Schesser K. The yersinia protein kinase A is a host factor inducible RhoA/Rac-binding virulence factor. *J Biol Chem* 2000; 275(45): 35281-90.
 - 23 O'Neill LA, Bowie AG. The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2007; 7(5): 353-64.
 - 24 Cirl C, Wieser A, Yadav M, Duerr S, Schubert S, Fischer H, *et al.* Subversion of Toll-like receptor signaling by a unique family of bacterial Toll/interleukin-1 receptor domain-containing proteins. *Nat Med* 2008; 14(4): 399-406.
 - 25 Newman RM, Salunkhe P, Godzik A, Reed JC. Identification and characterization of a novel bacterial virulence factor that shares homology with mammalian Toll/interleukin-1 receptor family proteins. *Infect Immun* 2006; 74(1): 594-601.
 - 26 Natarajan M, Lin KM, Hsueh RC, Sternweis PC, Ranganathan R. A global analysis of cross-talk in a mammalian cellular signalling network. *Nat Cell Biol* 2006; 8(6): 571-80.
 - 27 Arbibe L, Kim DW, Batsche E, Pedron T, Mateescu B, Muchardt C, *et al.* An injected bacterial effector targets chromatin access for transcription factor NF- κ B to alter transcription of host genes involved in immune responses. *Nat Immunol* 2007; 8(1): 47-56.
 - 28 Fu Y, Galan JE. A *Salmonella* protein antagonizes Rac-1 and Cdc42 to mediate host-cell recovery after bacterial invasion. *Nature* 1999; 401(6750): 293-7.
 - 29 Gringhuis SI, den Dunnen J, Litjens M, van Het Hof B, van Kooyk Y, Geijtenbeek TB. C-type lectin DC-SIGN modulates Toll-like receptor signaling via Raf-1 kinase-dependent acetylation of transcription factor NF- κ B. *Immunity* 2007; 26(5): 605-16.
 - 30 Korbel DS, Schneider BE, Schisler UE. Innate immunity in tuberculosis: Myths and truth. *Microbes Infect* 2008; 10(9): 995-1004.
 - 31 Cooper AM. Cell-mediated immune responses in tuberculosis. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 393-422.
 - 32 Wang M, Krauss JL, Domon H, Hosur KB, Liang S, Magotti P, *et al.* Microbial hijacking of complement-Toll-like receptor cross-talk. *Sci Signal* 2010; 3(109): ra11.
 - 33 Hajishengallis G, Wang M, Liang S, Triantafilou M, Triantafilou

- K. Pathogen induction of CXCR4/TLR2 cross-talk impairs host defense function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(36): 13532-7.
- 34 Lukashev D, Ohta A, Apasov S, Chen JF, Sitkovsky M. Cutting edge: Physiologic attenuation of proinflammatory transcription by the Gs protein-coupled A2A adenosine receptor *in vivo*. *J Immunol* 2004; 173(1): 21-4.
- 35 Turk BE. Manipulation of host signalling pathways by anthrax toxins. *Biochem J* 2007; 402(3): 405-17.
- 36 Vojtova J, Kamanova J, Sebo P. Bordetella adenylate cyclase toxin: A swift saboteur of host defense. *Curr Opin Microbiol* 2006; 9(1): 69-75.
- 37 Wickham ME, Brown NF, Boyle EC, Coombes BK, Finlay BB. Virulence is positively selected by transmission success between mammalian hosts. *Curr Biol* 2007; 17(9): 783-8.
- 38 Stavrinides J, Ma W, Guttman DS. Terminal reassortment drives the quantum evolution of type III effectors in bacterial pathogens. *PLoS Pathog* 2006; 2(10): e104.
- 39 Labandeira-Rey M, Couzon F, Boisset S, Brown EL, Bes M, Benito Y, *et al.* *Staphylococcus aureus* Pantan-Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science* 2007; 315(5815): 1130-3.

The Progress of Mechanism Study on Pathogenic Microorganism Survival by Manipulation of Innate Immune Cells

Zhang Ling¹, Liang Wenzhang¹, Chen Min², Ma Cuiqing^{1*}

¹Department of Immunology, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China;

²Huabei Petroleum Center for Disease Control and Prevention, Renqiu 062552, China)

Abstract The innate immune mechanisms are utilized by host to prevent a range of bacteria in acute and conserved infectious pattern. However, successful intracellular pathogens can evade, inhibit or subvert immune detection, signalling transduction or effective damages. In this review, we focus on how bacterial pathogens manipulate host-cell defence system and regulate intracellular killing or signaling, and how to disrupt the molecular signalling crosstalk between receptors of the innate immune system, eventually contributing to bacterial adaptive fitness and persistent infections in the host.

Key words innate immune cells; innate immunity; bacterial microorganism; persistent infections

Received: May 13, 2011 Accepted: August 28, 2011

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30901350), the Natural Science Foundation of Hebei Province (No.C2009001091) and the Scientific Research Foundation of the Health Bureau of Hebei Province (No.08054)

*Corresponding author. Tel: 86-311-86265664, E-mail: macuiqing@sina.com