

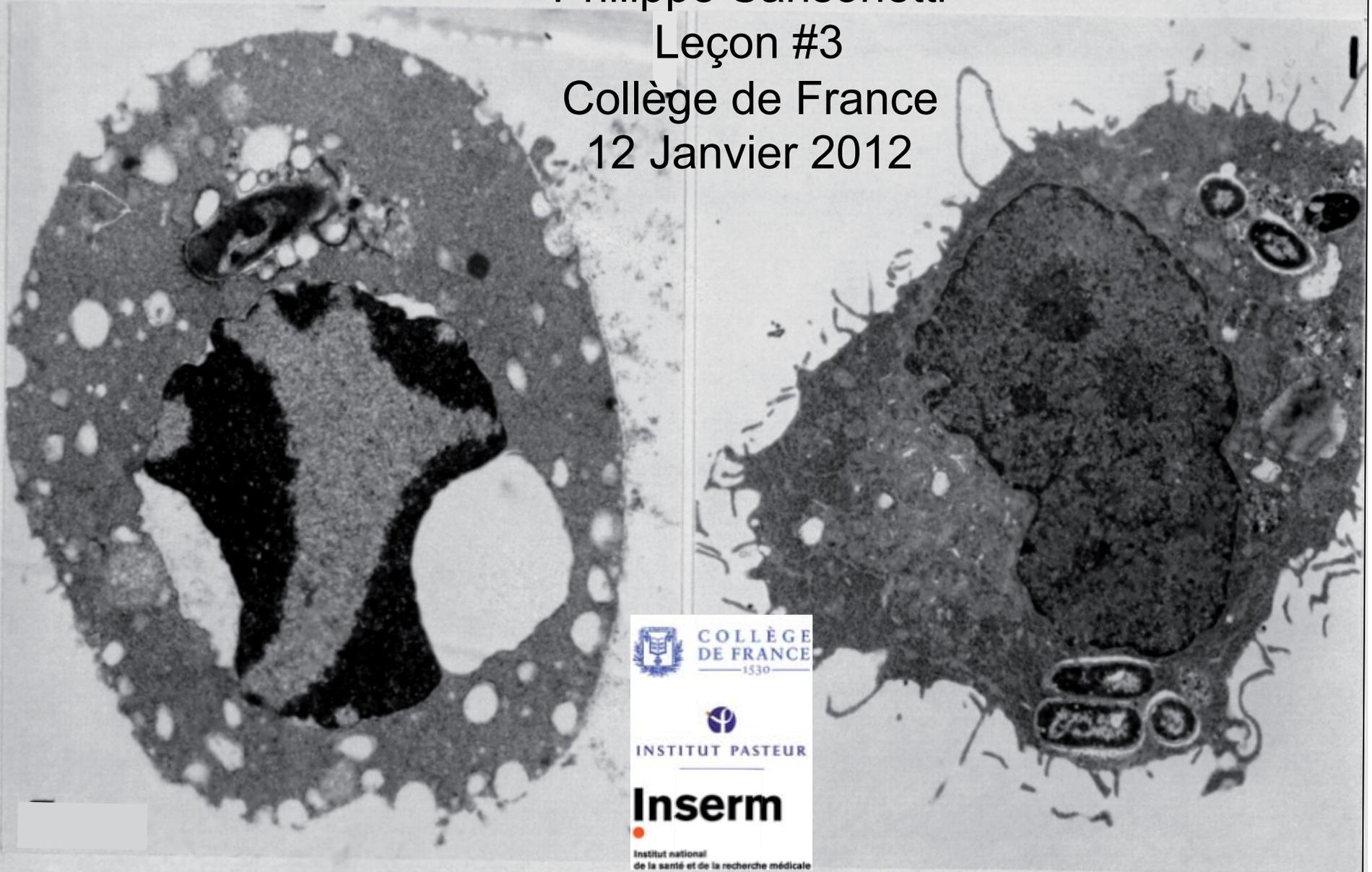
Subversion de l'immunité - (1) les bactéries

Philippe Sansonetti

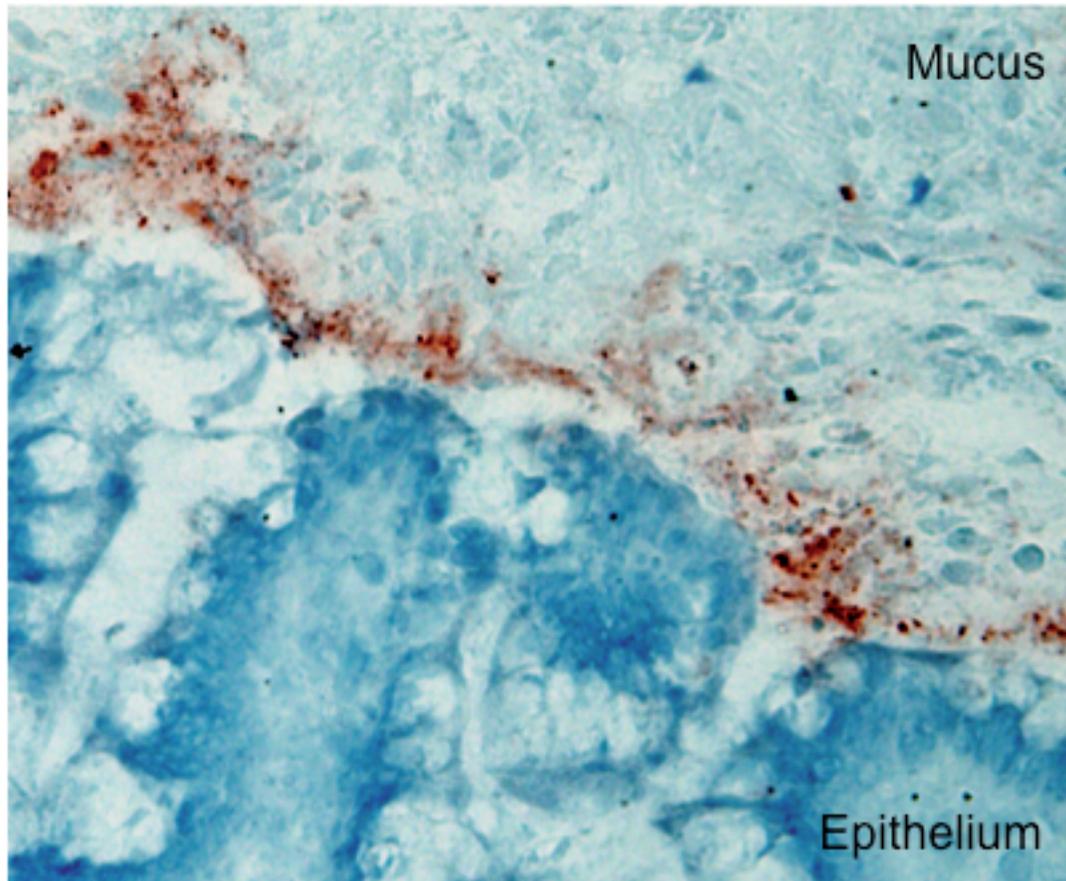
Leçon #3

Collège de France

12 Janvier 2012



Vie bactérienne à la surface des muqueuses: « assis sur un volcan »



**SURVIE
SUBVERSION**

- O₂
- NO
- ROS
- Peptides antimicrobiens
- Lysozyme, protéases
- Lectines, phospholipases
- IgA, **phagocytes**

Peptide cationique antimicrobien: HBD3

Arbibe et al., Nature Immunol., 2007
Sperandio et al., J. Exp. Med., 2008
Marteyn et al., Nature, 2010

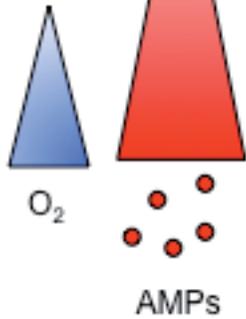
Sansonetti, 2004, Nature Rev. Immunol.
Sansonetti, 2006, Nat. Immunol.
Sansonetti & Di Santo, 2007, Immunity
Sansonetti & Medzhitov, 2009, Cell
Sansonetti, 2010, Mucosal Immunology

Lumière

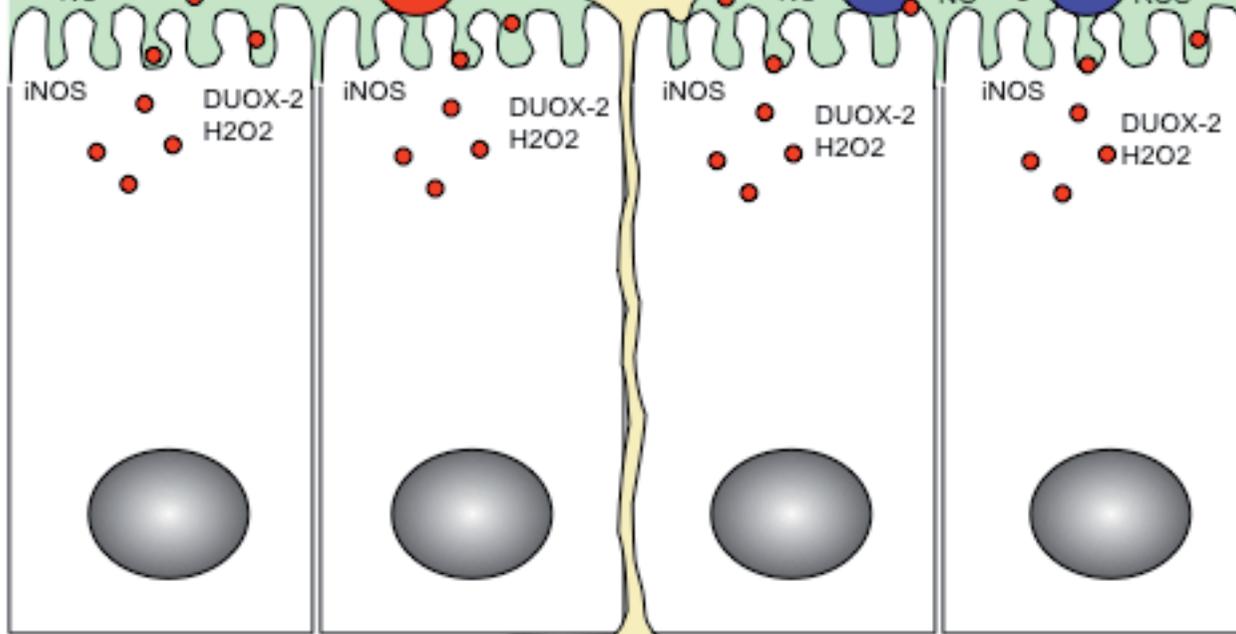
Gradient de concentration de molécules antimicrobiennes

Degré de virulence bactérienne

Gradient de tension en O₂



Mucus



Lamina propria

Polynucléaires neutrophiles

Mécanismes de survie des pathogènes

Survie à la surface d'un épithélium = faire face aux:

Mécanismes de défense de surface (constitutifs / induits)

Mécanismes de défense recrutés (cellules inflammatoires = PNN)

Mécanismes de survie:

Furtivité, échappement à la perception

Survie aux mécanismes / molécules de défense

Survie au sein des cellules phagocytaires (manipulation des compartiments endosomaux / autophagie)
(Survivre dans ou éviter le "couloir de la mort")

Manipulation de la réponse innée / inflammatoire

Manipulation de la réponse adaptative ?

Furtivité / échappement à la reconnaissance par les "Pattern Recognition Receptors" (PRR)

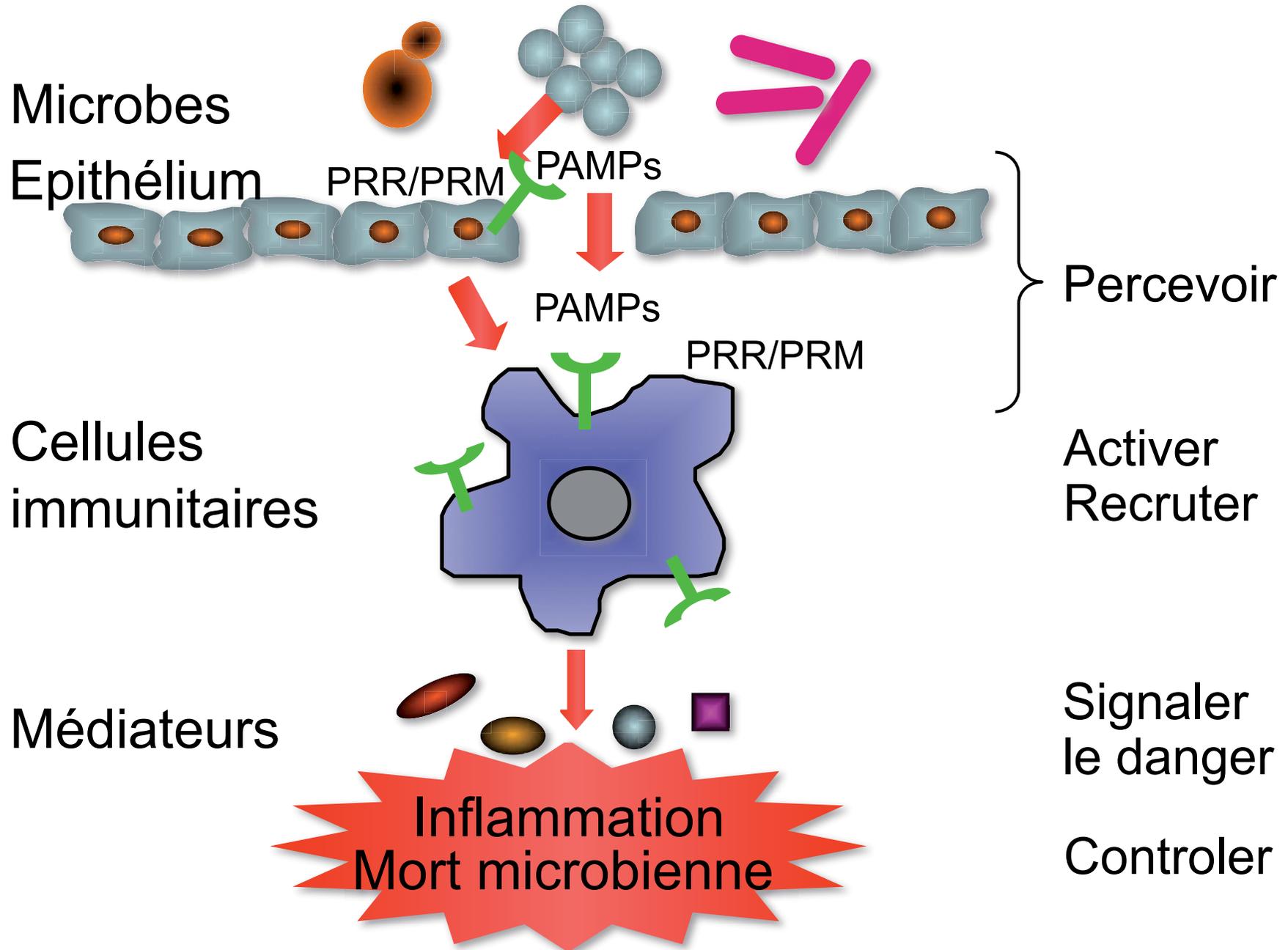
Exemples de stratégies:

Modifications biochimiques de l'endotoxine du LPS

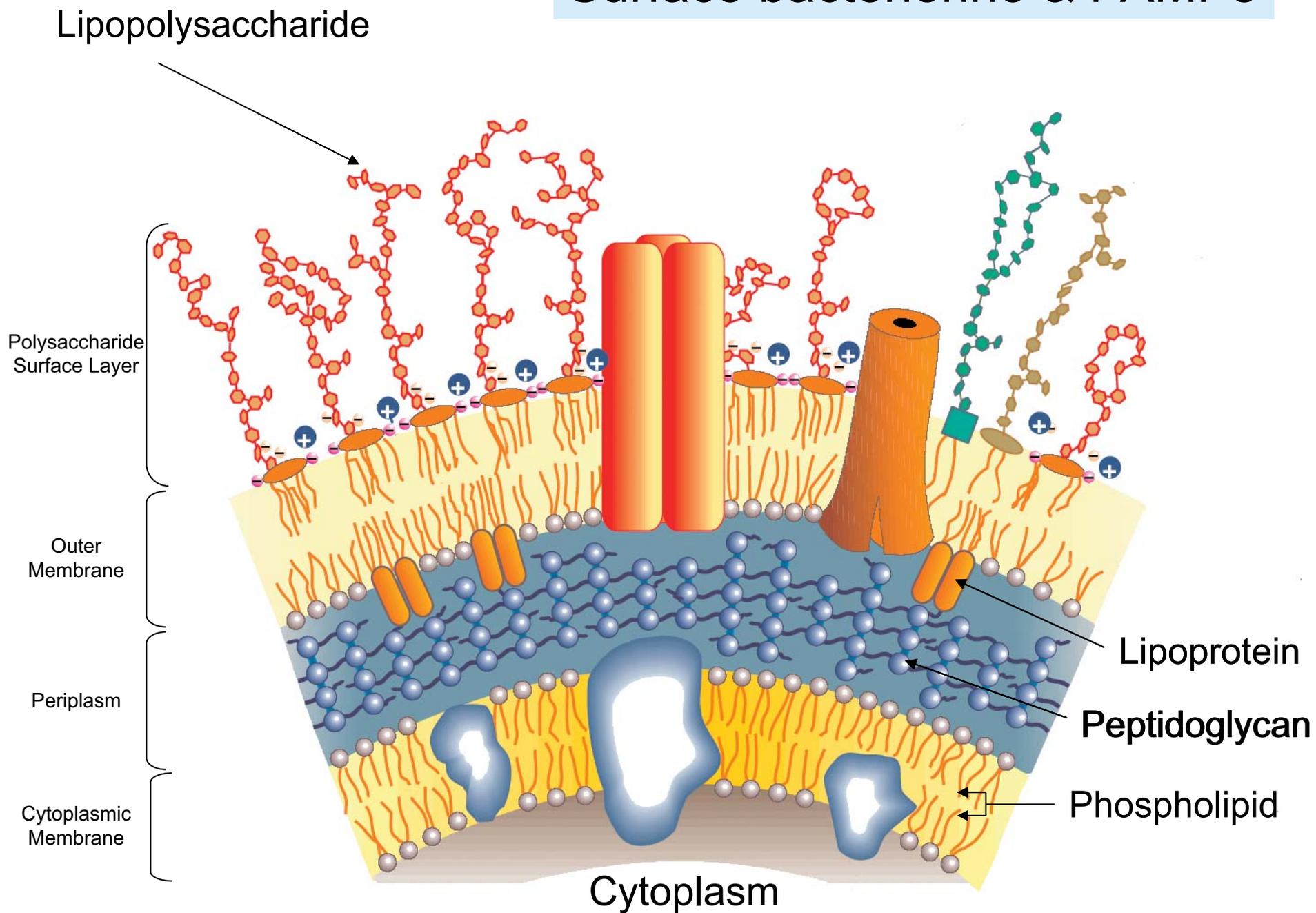
Modifications de la flagelline

Modifications du peptidoglycane

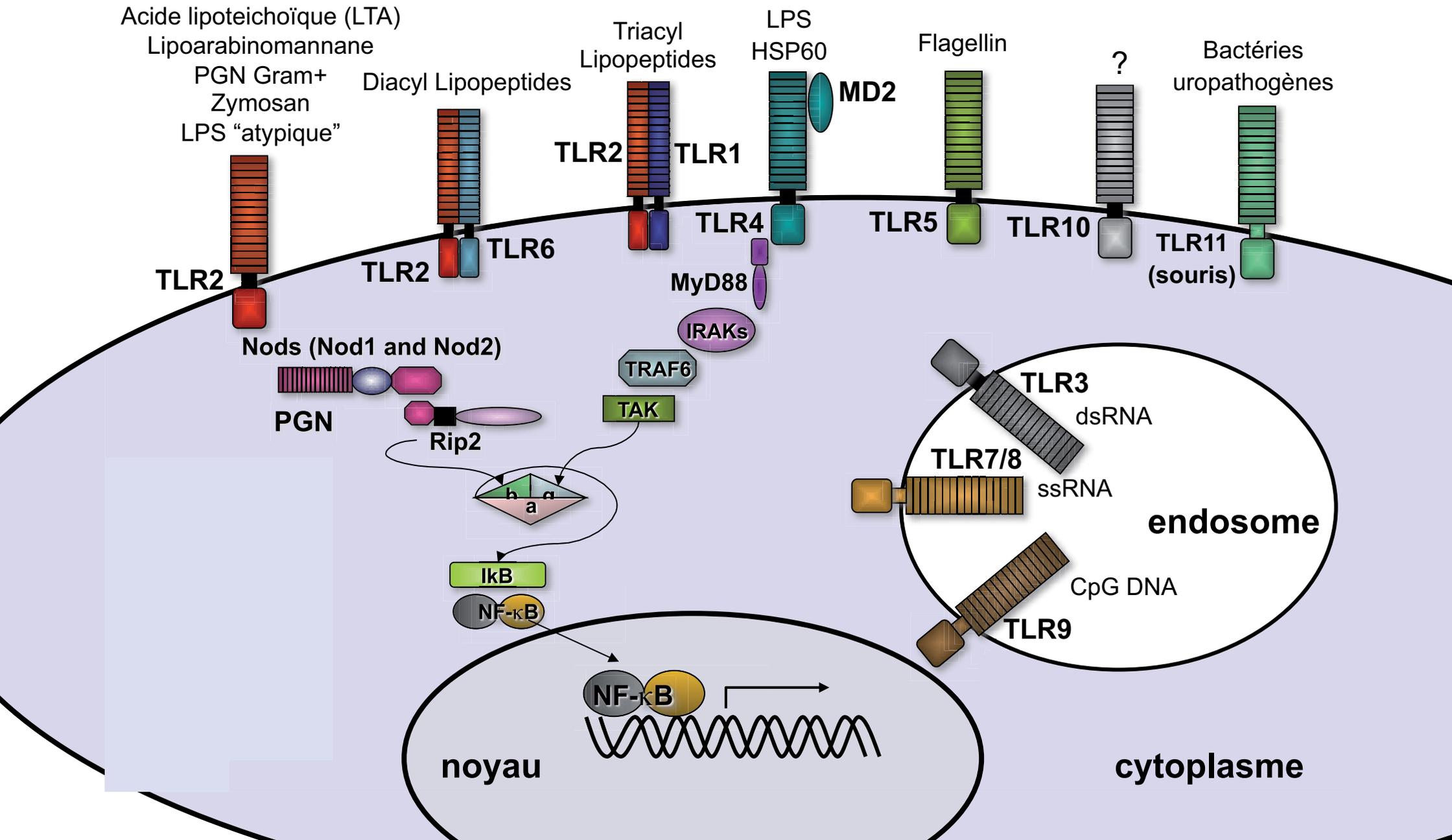
Immunité innée



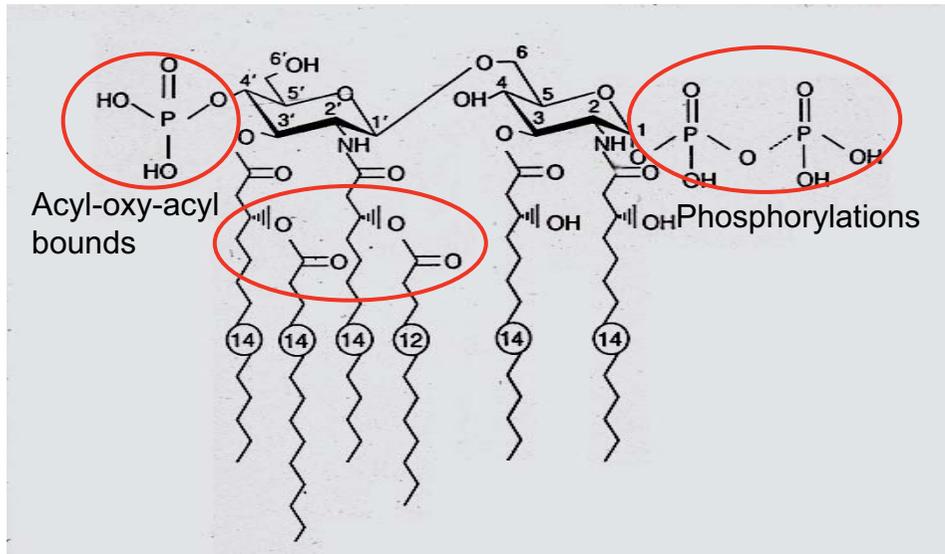
Surface bactérienne & PAMPs



“PATHOGEN RECOGNITION RECEPTORS (PRRs)” & PAMPs



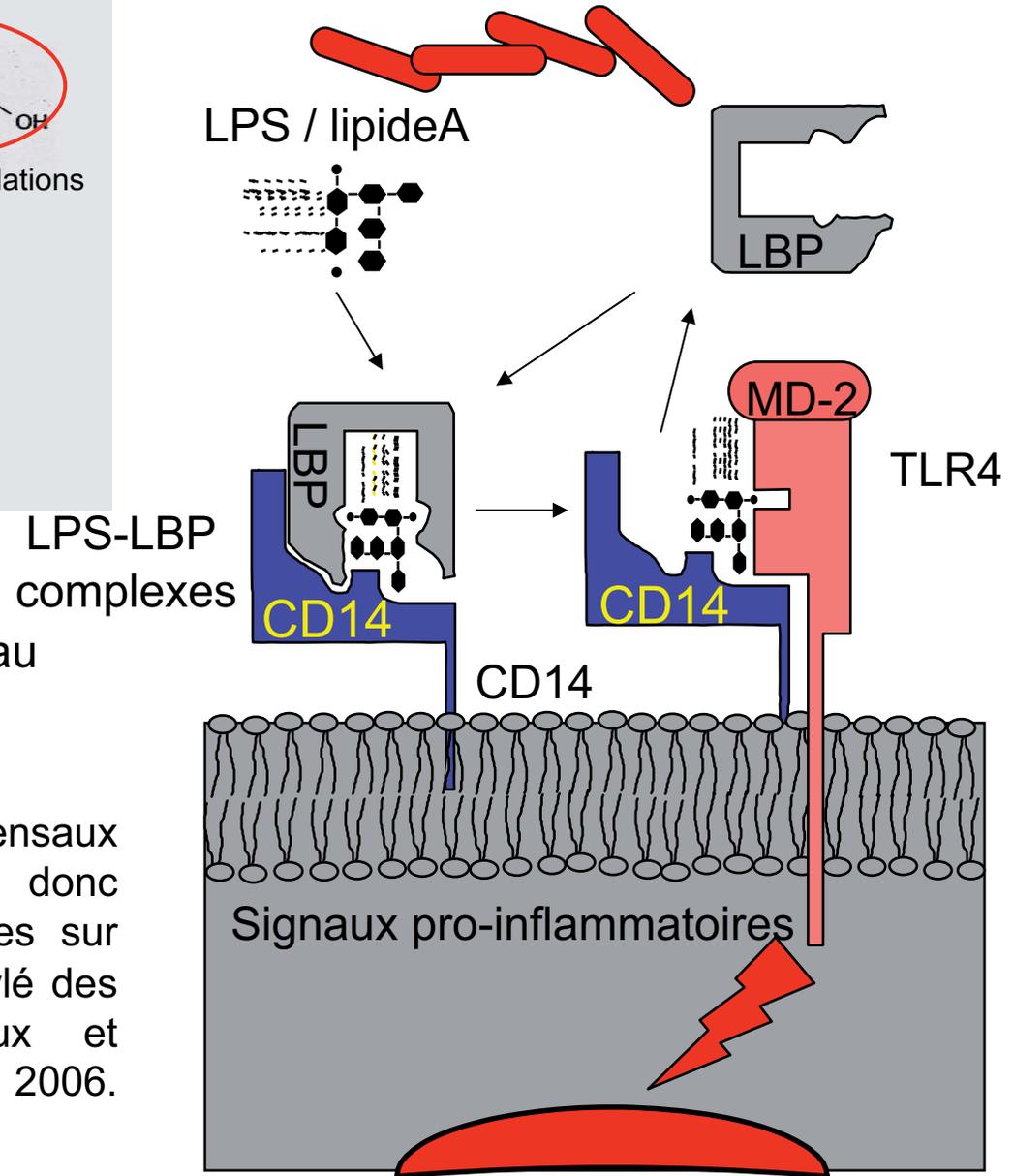
Reconnaissance du Lipopolysaccharide (LPS) par TLR4



Lipide A « classique » d'*E. coli*

○ Eléments assurant le niveau d'endotoxicité du lipide A

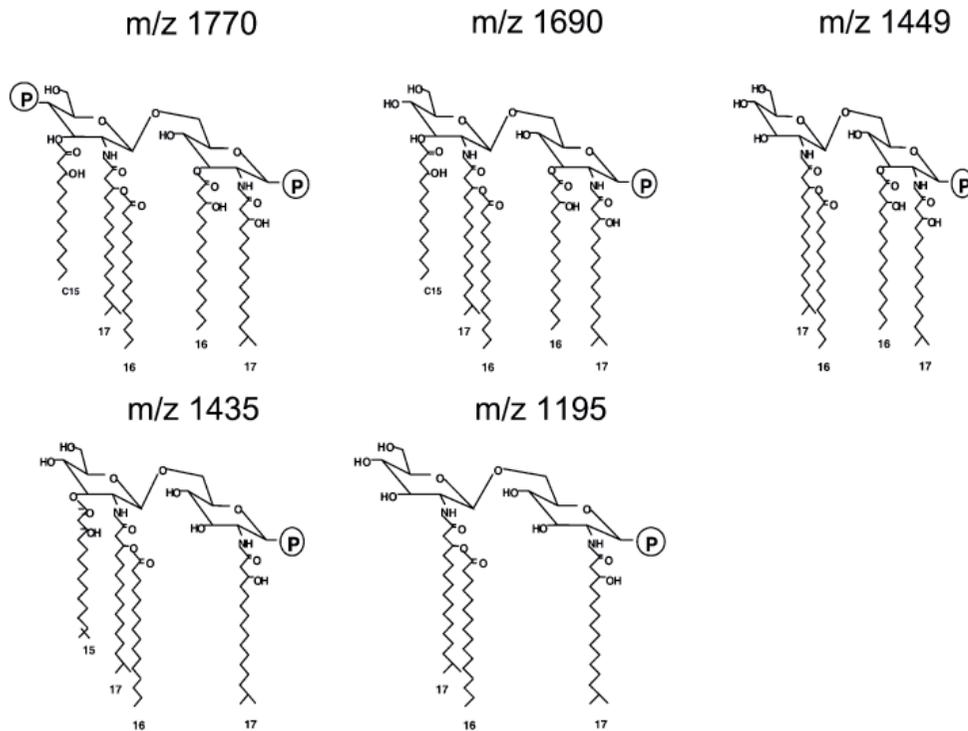
Le lipide A des BG- anaérobies commensaux (Bacteroidetes) sont tetra/pentacylés, donc faiblement agonistes, voire antagonistes sur TLR4, contrairement au lipide A hexacylé des BG - aéro-anaérobies commensaux et pathogènes (Munford RS & Varley AW. 2006. PLoS Path., 2:e67).



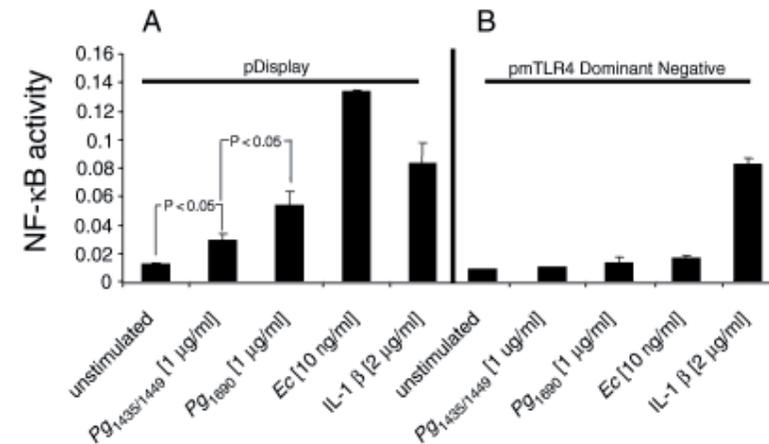
Porphyromonas gingivalis

Espèce Gram - retrouvée dans la flore associée à la piorrhée alvéolo-dentaire.

Produit 12 variétés de lipides A (Reife RA et coll. 2006. Cell.Microbiol., 8:857-868)



5 variétés principales (mass. spectro.) montrant des différences caractéristiques dans le degré d'acylation et de phosphorylation du résidu glucosamine



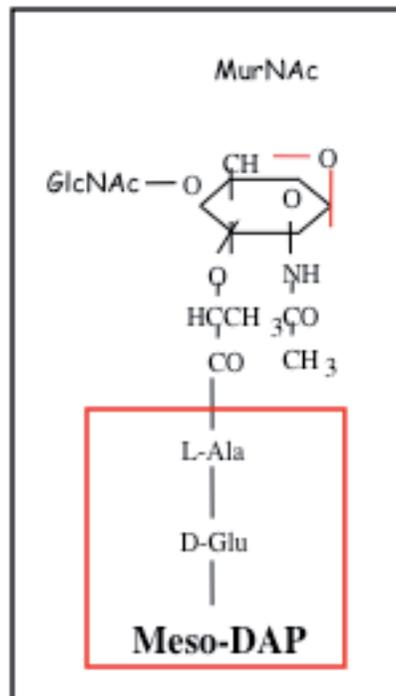
m/z 1435 (tetracylé) non seulement n'est pas agoniste pour TLR4 (mesuré par l'induction de l'expression de E-sélectine dans des cellules endothéliales), mais il antagonise la signalisation induite par m/z 1690 (pentacylé) fortement agoniste.

Possibilité de moduler la réponse immunitaire en modifiant le lipide A. Stratégie d'infection chronique ?

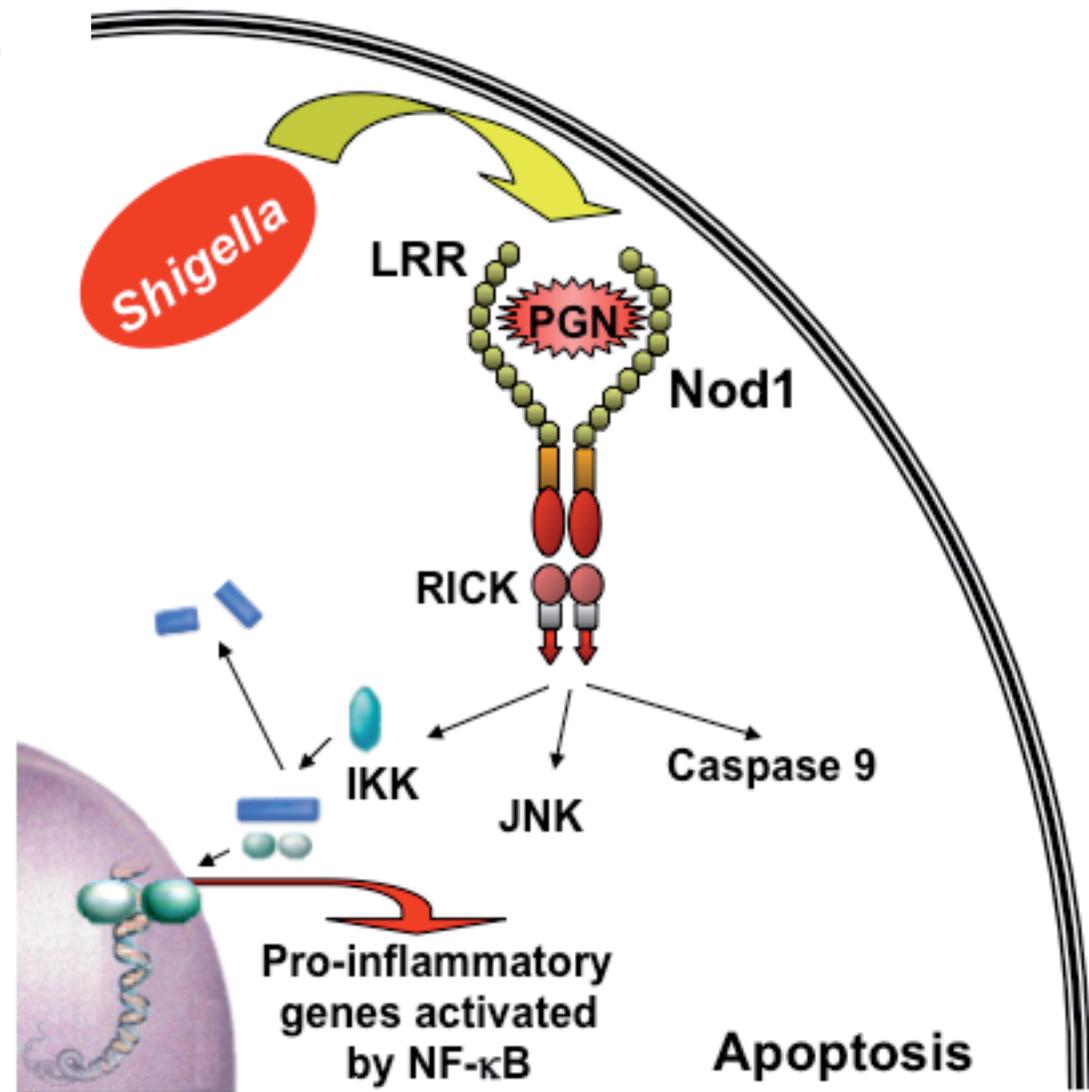
Nod1 Detects a Unique Muropeptide from Gram-Negative Bacterial Peptidoglycan

Stephen E. Girardin,¹ Ivo G. Boneca,^{2*} Leticia A. M. Carneiro,^{3*} Aude Antignac,⁴ Muguette Jéhanno,³ Jérôme Viala,³ Karsten Tedin,⁵ Muhamed-Kheir Taha,⁴ Agnès Labigne,² Ulrich Zähringer,⁶ Anthony J. Coyle,⁷ Peter S. DiStefano,⁷ John Bertin,⁷ Philippe J. Sansonetti,¹ Dana J. Philpott^{3†}

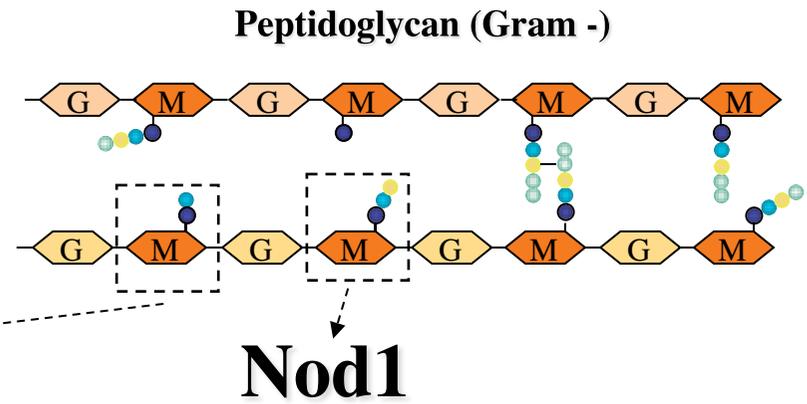
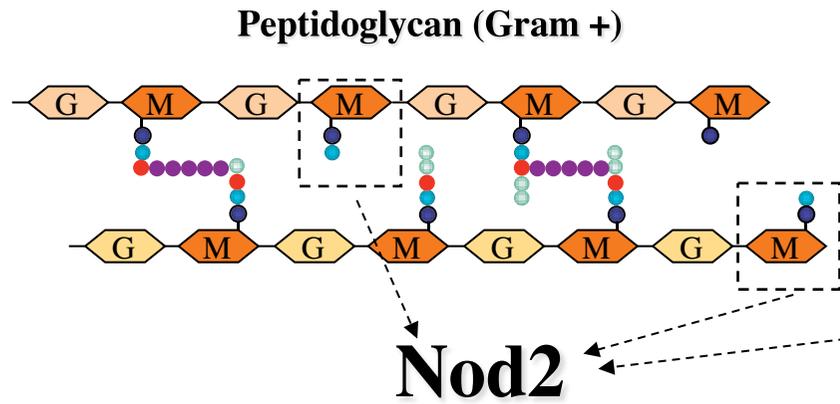
6 JUNE 2003 VOL 300 SCIENCE



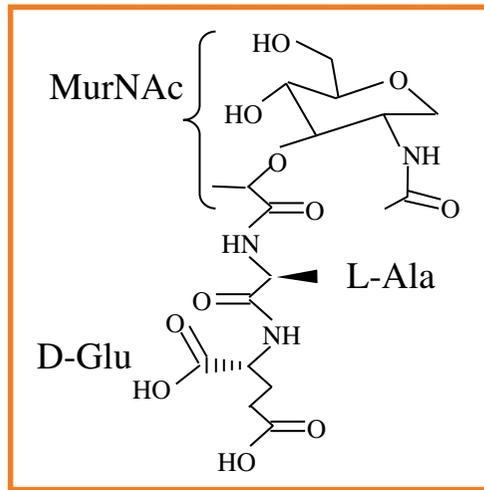
Functions of Nod1



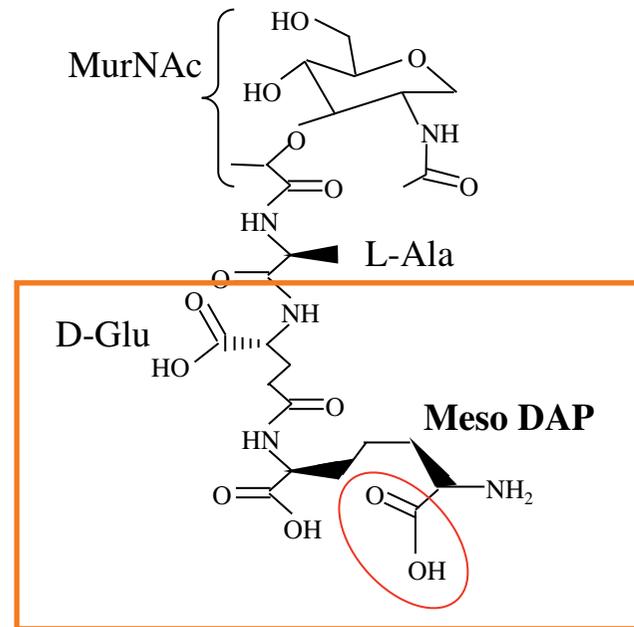
Girardin et coll., EMBO Repts, 2001
 Girardin et coll., Science, 2003
 Girardin et coll., J.Biol.Chem., 2004



MurNAc-L-Ala-D-Glu



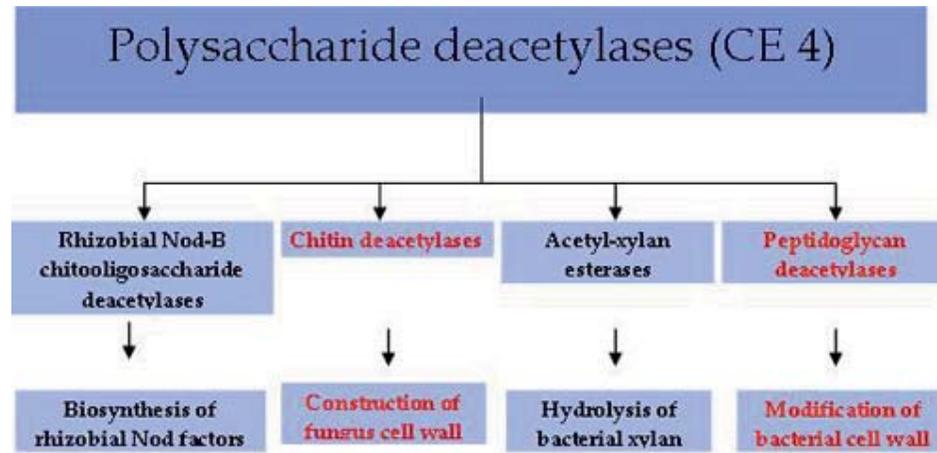
MurNAc-L-Ala-D-Glu-mesoDAP



Minimal structure

Girardin et coll., Science, 2003

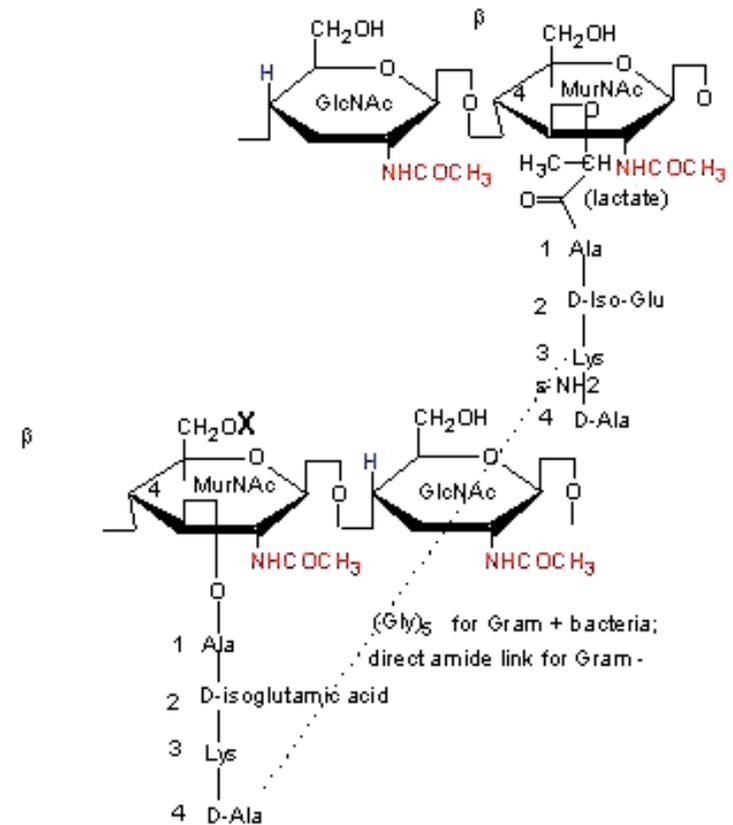
Girardin et coll., J.Biol.Chem., 2003



Peptidoglycan deacetylases

Peptidoglycan modification, specifically N -deacetylation, is a highly efficient strategy used by pathogenic bacteria to evade innate host defenses. For example, de- N -acetylation of peptidoglycan GlcNAc confers resistance to lysozyme, an exogenous muramidase, upon several bacterial species, such as *S. pneumoniae* , *Bacillus cereus* , *L. monocytogenes* , *Lactococcus lactis* and *Helicobacter pylori* .

The recent sequencing of the *B. cereus* and *B. anthracis* genomes revealed in each a multiplicity of putative polysaccharide deacetylases. Six of these genes have been proposed to encode for putative peptidoglycan N -acetylglucosamine deacetylases in *B. cereus* and have almost identical amino acid sequence with the corresponding ones from *B. anthracis* implying similar functional roles of these proteins in the two bacteria.



Peptidoglycan N-deacetylation occurs at N-linked acetyl groups of GlcNAc or MurNAc (coloured in red)

Peptidoglycan *N*-Acetylglucosamine Deacetylase, a Putative Virulence Factor in *Streptococcus pneumoniae*

Waldemar Vollmer† and Alexander Tomasz*

Laboratory of Microbiology, The Rockefeller University, New York, New York 10021

Received 19 June 2002/Returned for modification 7 August 2002/Accepted 28 August 2002

Many glucosamine residues of the pneumococcal peptidoglycan (PG) are not acetylated, which makes the PG resistant to lysozyme. A capsular type III mutant with an inactivated *pgdA* gene (encoding the peptidoglycan *N*-acetylglucosamine deacetylase A) became hypersensitive to exogenous lysozyme and showed reduced virulence in the intraperitoneal mouse model.

A critical role for peptidoglycan N-deacetylation in *Listeria* evasion from the host innate immune system

Ivo G. Boneca^{a,b}, Olivier Dussurget^{c,d,e}, Didier Cabanes^{c,d,e,f}, Marie-Anne Nahori^{c,d,e}, Sandra Sousa^{c,d,e,f}, Marc Lecuit^{c,d,e}, Emmanuel Psylinakos^{g,h}, Vassilis Bourlitis^{g,h}, Jean-Pierre Hugot^{i,j}, Marco Giovannini^{k,l}, Anthony Coyle^{m,n}, John Bertin^{m,o}, Abdelkader Namane^p, Jean-Claude Rousselle^p, Nadège Cayet^q, Marie-Christine Prévost^q, Viviane Balloy^{r,s}, Michel Chignard^{r,s}, Dana J. Philpott^{t,u}, Pascale Cossart^{h,c,d,e}, and Stephen E. Girardin^{v,w,x}

^aUnité de Pathogénie Bactérienne des Muqueuses, Institut Pasteur, 75724 Paris, France; ^bUnité des Interactions Bactéries-Cellules, Institut Pasteur, 75015 Paris, France; ^cPlateforme de Protéomique, Institut Pasteur, 75724 Paris, France; ^dInstitut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) U604, Institut Pasteur, 75724 Paris, France; ^eInstitut National de la Recherche Agronomique (INRA) USC2020, Institut Pasteur, 75724 Paris, France; ^fPlateforme de Microscopie Électronique, Institut Pasteur, 75724 Paris, France; ^gUnité Défense Innée et Inflammation, Institut Pasteur, 75015 Paris, France; ^hINSERM E336, Institut Pasteur, 75015 Paris, France; ⁱGroupe Immunité Innée et Signalisation, Institut Pasteur, 75724 Paris, France; ^jUnité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, Institut Pasteur, 75724 Paris, France; ^kINSERM U389 and Groupe INSERM Avenir "Peptidoglycan and Innate Immunity," Institut Pasteur, 75724 Paris, France; ^lDepartment of Biology, Enzyme Biotechnology Group, University of Crete, 71409 Heraklion, Greece; ^mInstitute of Molecular Biology and Biotechnology, 71110 Heraklion, Greece; ⁿDepartment of Paediatric Gastroenterology, Hôpital Robert Debré, 75935 Paris, France; ^oINSERM U458, F-75019 Paris, France; ^pGénomique Fonctionnelles des Tumeurs Solides, Fondation Jean Dausset-Centre d'Étude du Polymorphisme Humain, 75010 Paris, France; ^qINSERM U674, F-75010 Paris, France; and ^rMillennium Pharmaceuticals, Cambridge, MA 02139

Edited by Stanley Falkow, Stanford University, Stanford, CA, and approved November 29, 2006 (received for review October 31, 2006)

Survie aux molécules et cellules bactéricides

Survie aux molécules de la défense épithéliale

Peptides antimicrobiens (PAM)

ROS / NO

Survie à l'invasion tissulaire

- Survie en présence du complément
- Survie en présence des phagocytes recrutés

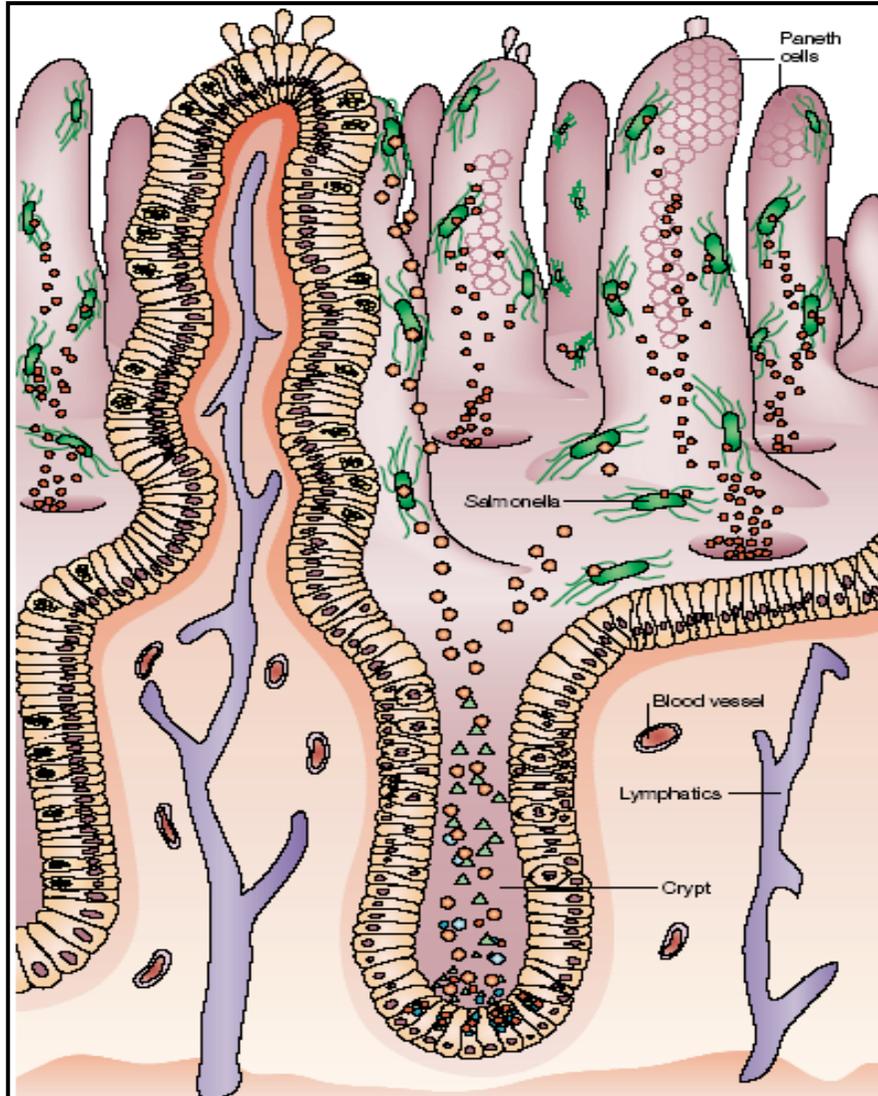
Phagocytose: capsule

ROS et NO/NOS

Peptides anti-microbiens

NETs

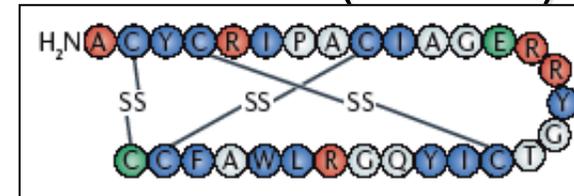
Peptides antimicrobiens



Ganz, 2003

Cryptes (intestin grele)

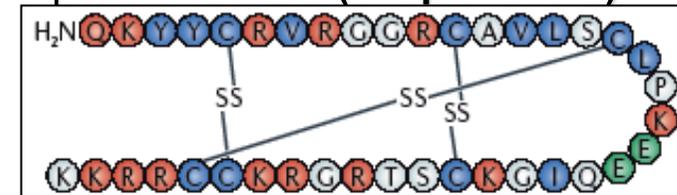
- ◆ α -défensine 5 (c. Paneth)
- ◆ α -défensine 6 (c. Paneth)



α -défensine 1

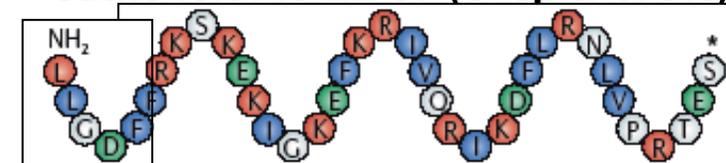
Villosités grele & colon

- ◆ β -défensine 1 (c. épithéliale)
- ◆ β -défensine 2 (c. épithéliale)
- ◆ β -défensine 3 (c. épithéliale)



β -defensin 3

- ◆ cathelicidine LL-37 (c. épithéliale)



LL-37

Mécanismes de résistance aux peptides antimicrobiens:

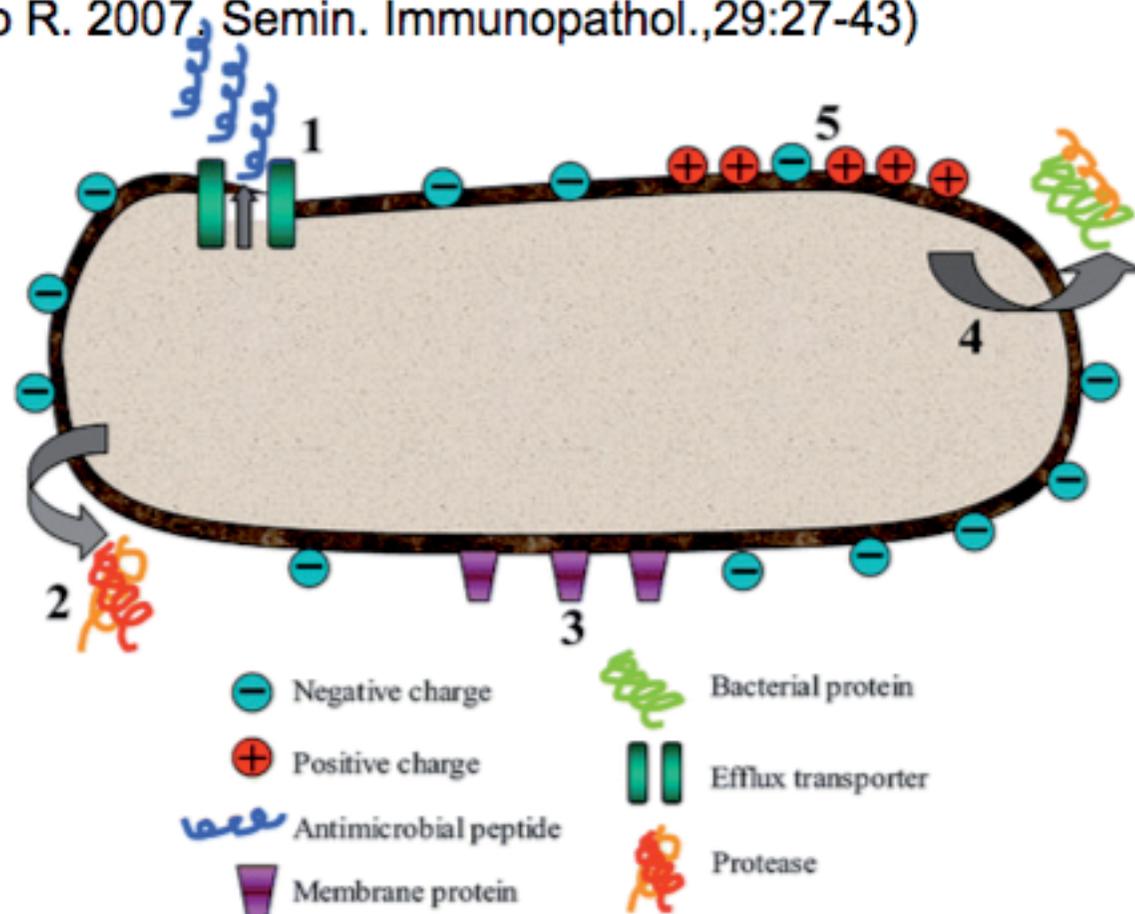
Nizet V. 2010. Curr. Issues Mol. Biol., 8:11-26

Les bactéries diffèrent dans leur sensibilité intrinsèque aux peptides antimicrobiens et la résistance relative de certaines bactéries pathogènes à ces peptides antimicrobiens est maintenant reconnue comme un trait de virulence bona fide.

La preuve de la pertinence de ces mécanismes a été apportée dans de nombreux cas dans des modèles expérimentaux

Principaux mécanismes de résistance des bactéries aux peptides antimicrobiens

(Radek K & Gallo R. 2007, Semin. Immunopathol.,29:27-43)



- (1) Export par pompe à efflux. (2) Production de protéases.
- (3) Modification de composition en protéines de membrane et fluidité. (4) Sécrétion de protéines « leurres » fixant les AMP.
- (5) Augmentation du rapport de charge membranaire + sur - .

ROS / NOS

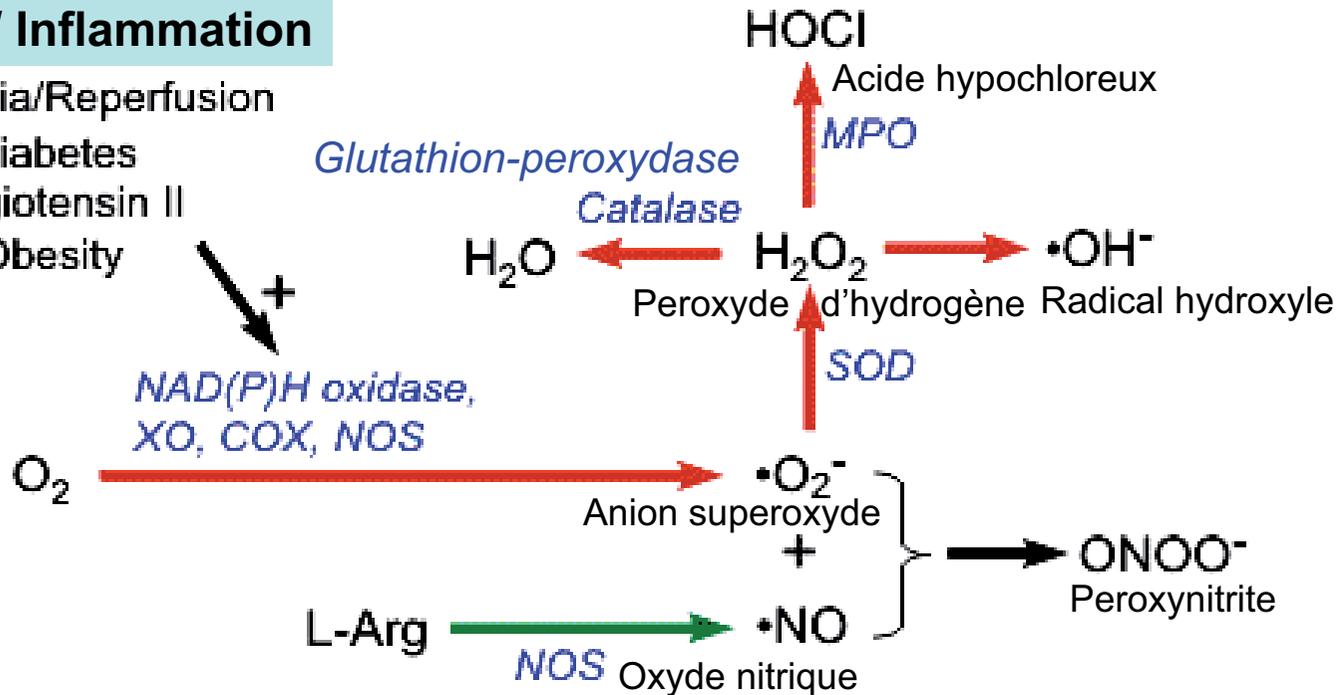
NAD(P)H oxidase
Cyclooxygénase (COX)
Xanthine oxidase (XO)
Nitric oxide synthase (NOS)



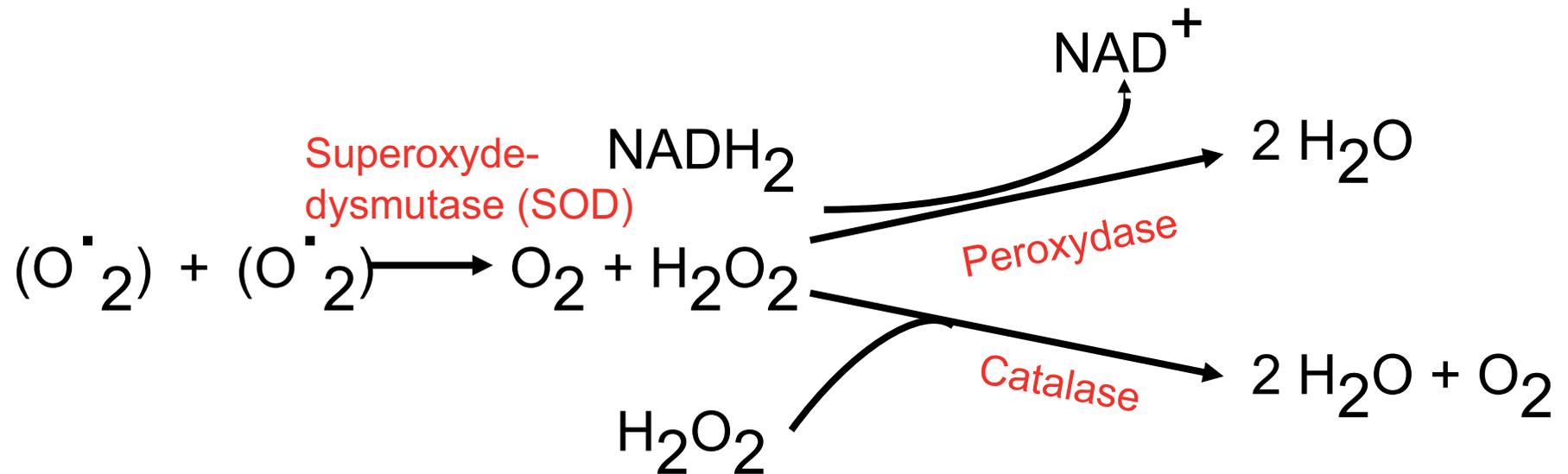
Peuvent former des **anions superoxide** à partir de l'oxygène moléculaire (O₂):
espèces moléculaires
TRES réactives

Infection / Inflammation

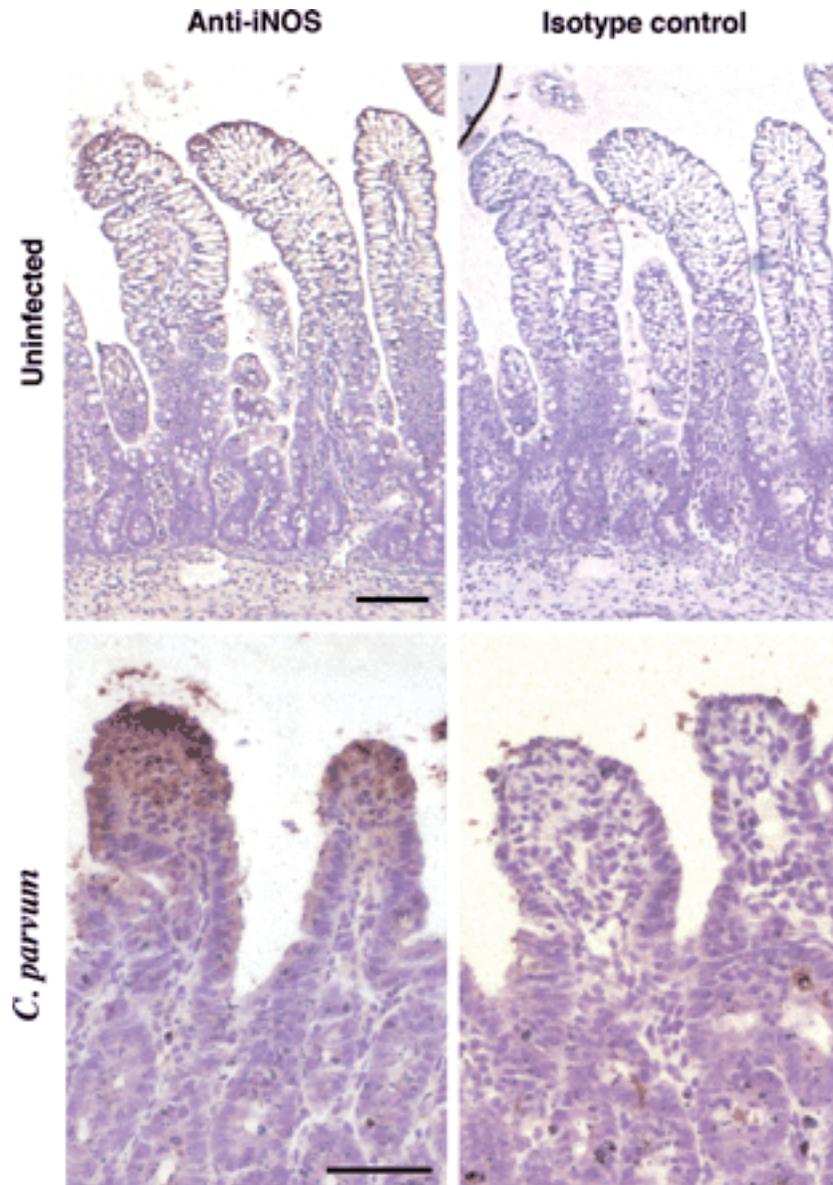
Ischemia/Reperfusion
Diabetes
Angiotensin II
Obesity



Détoxification des radicaux superoxydes par les bactéries aérobies et aéro-anaérobies



NO



Détection immunohistochimique de l'expression de iNOS par l'épithélium iléal au cours d'une infection expérimentale par *Cryptosporidium parvum*



Mécanismes bactéricides du NO

Liaison au fer ou aux groupes thiol sur les protéines (nitrosylation) avec pour effet l'inactivation de certains enzymes:

Replication de l'ADN

Cycle de Krebs (Richardson AR et coll. 2011. Cell Host Microbe)

NO induit des auxotrophies Lysine (K) et Méthionine (M) chez *Salmonella*... Les auxotrophies M & K sont le résultat d'une carence en Succinyl-CoA due à l'inhibition par nitrosylation de LpdA et d'autres enzymes du cycle de Krebs

Réaction avec les radicaux superoxide (O_2^-) pour former du peroxyneutre ($OONO^-$), un puissant oxidant catalysant la peroxydation des lipides Membranaires et la formation de nitrotyrosines dans les protéines (Freeman B. 1994. Chest.

Réaction avec l' O_2 pour former des espèces toxiques comme NO_2 , N_2O_3

Ces mécanismes peuvent être délétères pour les bactéries, comme pour l'hôte (McMullin et coll. 2005. Resp. Care)

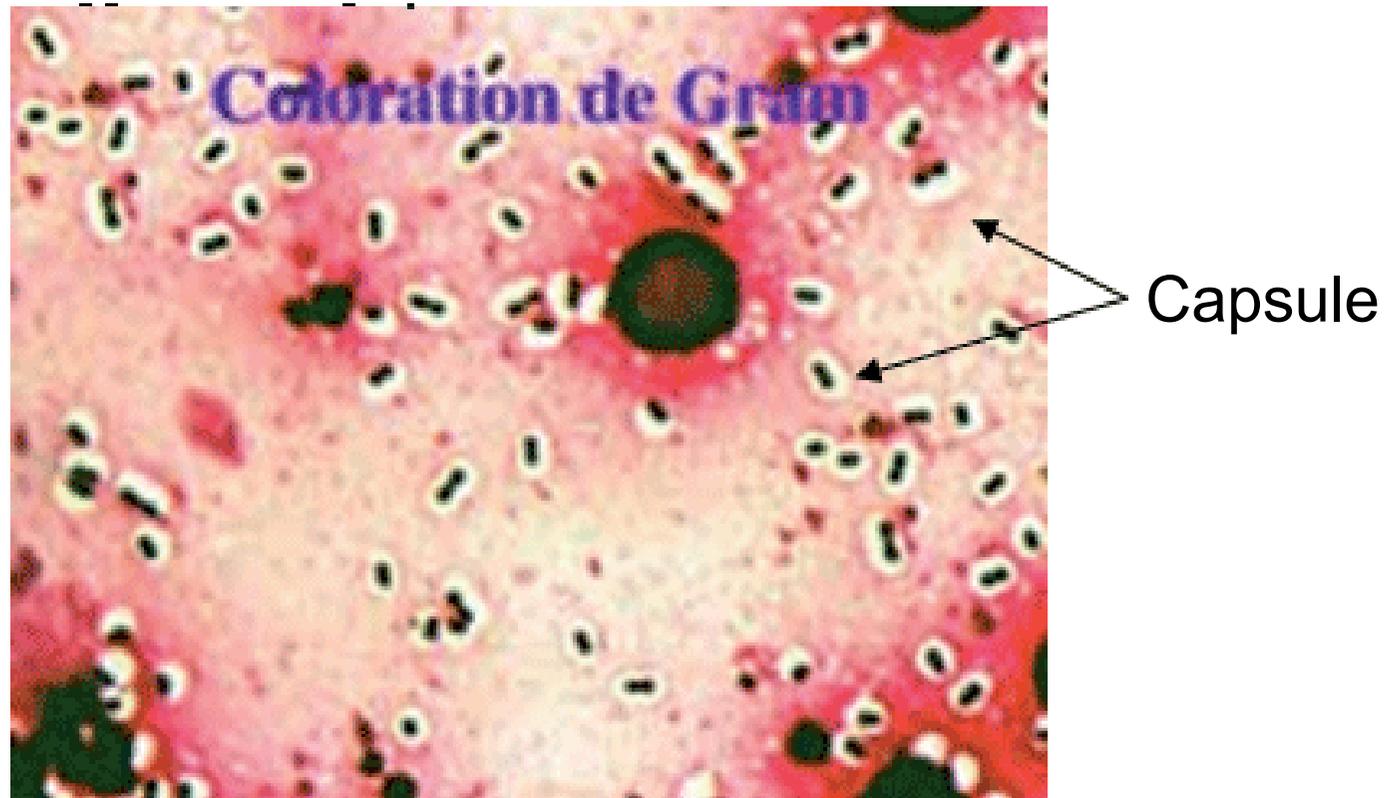
Mécanismes de détoxification du NO par les bactéries

Principal mécanisme (le mieux caractérisé): détoxification par les flavohémoglobines (Hmp) qui ont des propriétés similaires aux hémoglobines des érythrocytes en association avec les réductases à flavine de la méthémoglobine.

Hmp = N-terminal domain intégrant un site de liaison de l'hème et un domaine réductase à flavine. En présence d'oxygène Hmp réduit le NO en NO⁻ (NO réductase) qui, en présence d'O₂ forme un anion nitrate (NO₃⁻) atoxique (Hausladen A et coll. 2001. PNAS, Pool RK et coll. 2000. Mol.Microbiol.)

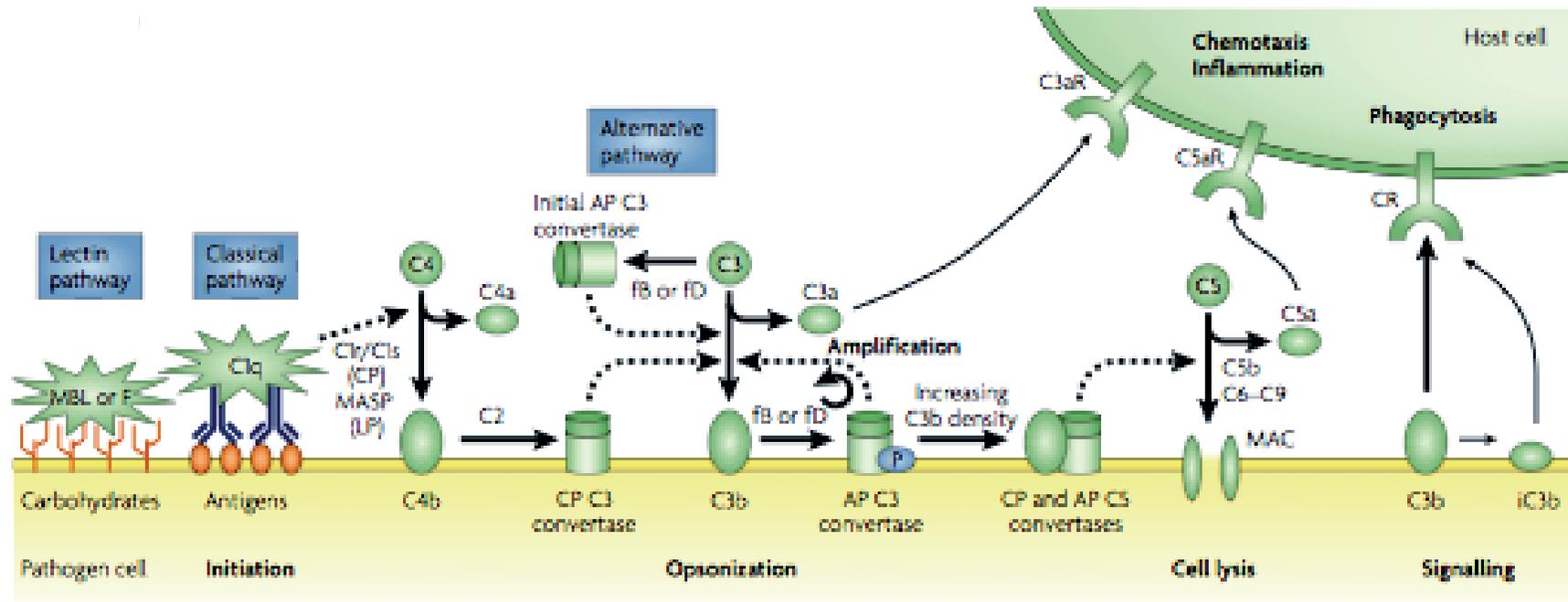
Chez *Neisseria meningitidis* qui doit survivre dans l'atmosphère riche en NO du nasopharynx, le gène *norB* code pour une quinol oxidase reductrice du NO (NorB, qNOR) qui dénitrifie le NO en conditions microaérophiles et y confère ainsi une résistance (Anjum MF et coll. 2002. J. Bacteriol., Stevanin TM et al. 2005. Infect.Immun.)

Evasion du complément et de la phagocytose

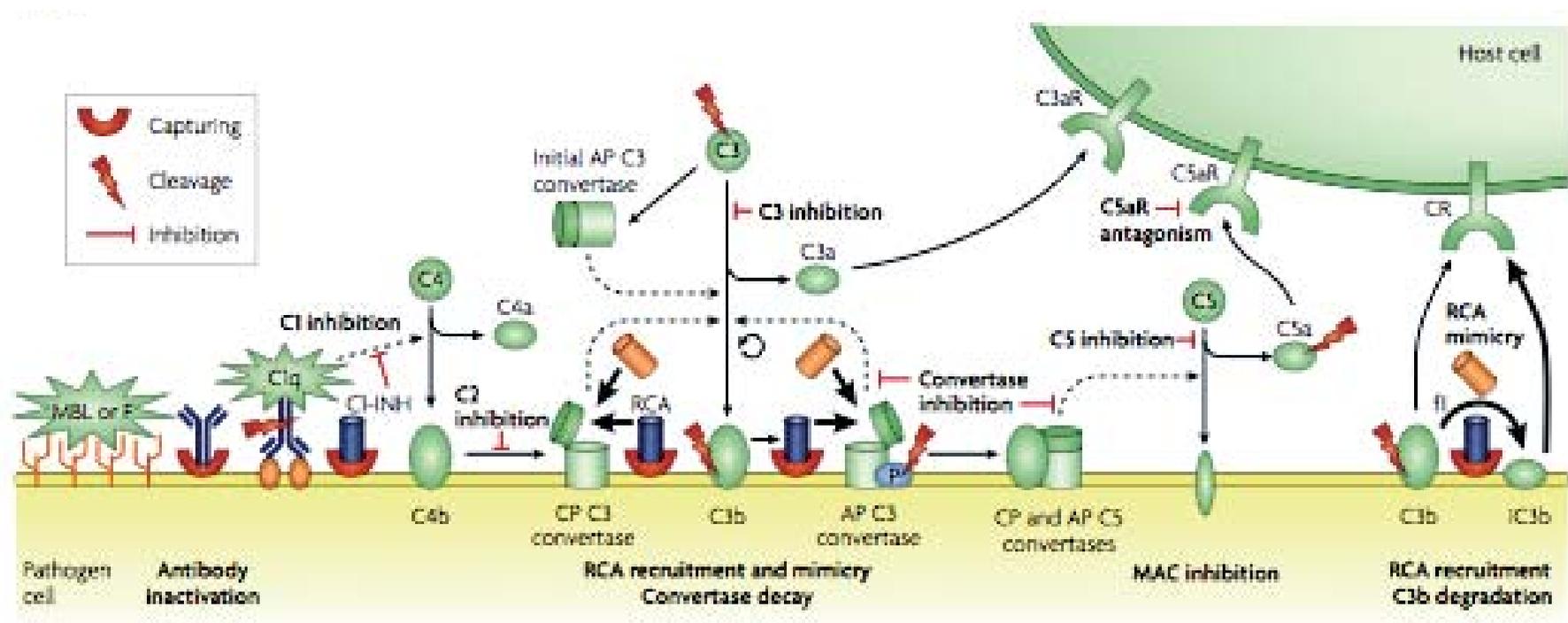


Streptococcus pneumoniae

Activité bactériolytique et opsonisante du complément



Evasion de l'activité bactériolytique et opsonisante du complément



Evasion de l'activité bactériolytique et opsonisante du complément

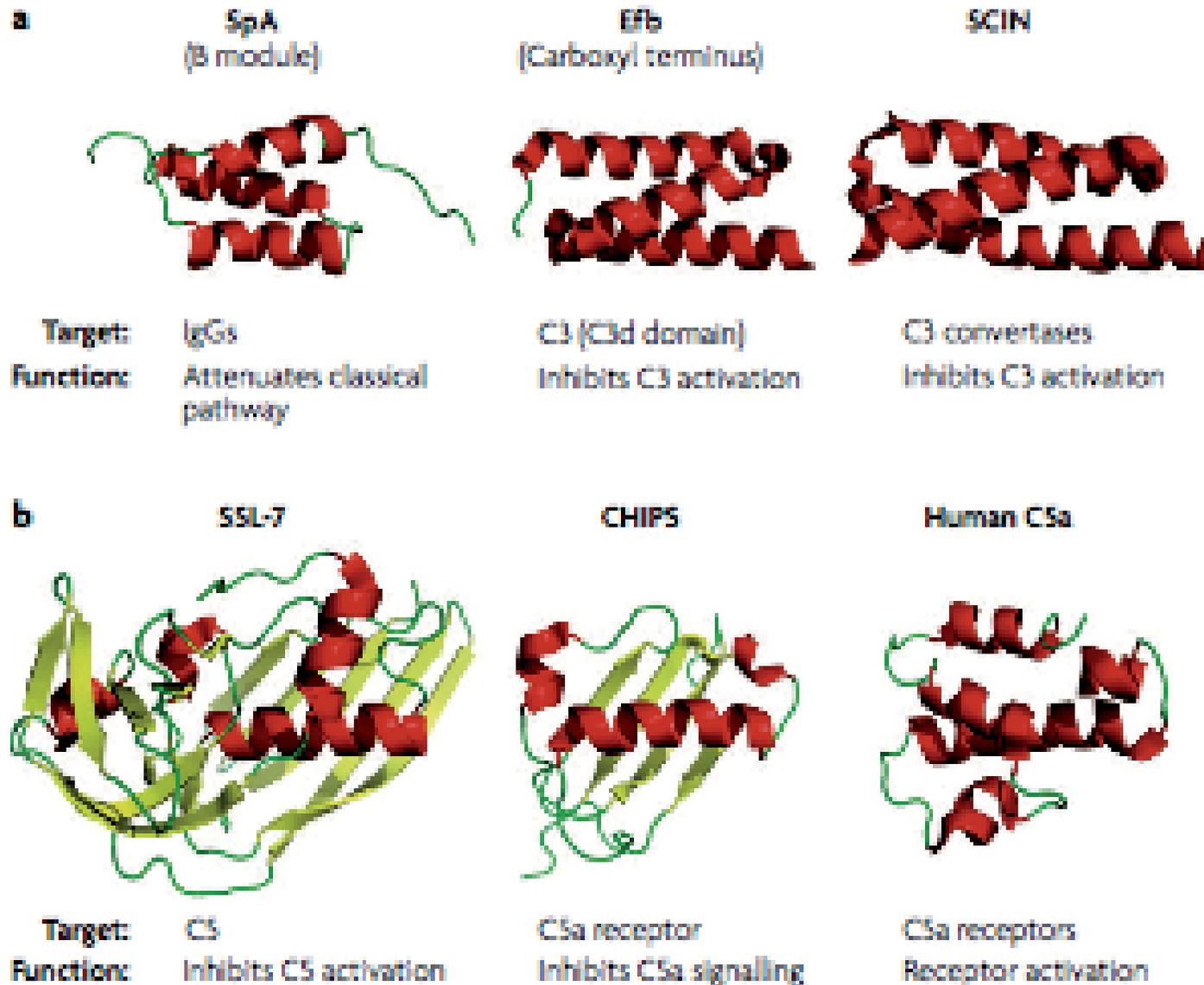
Mécanismes passifs:

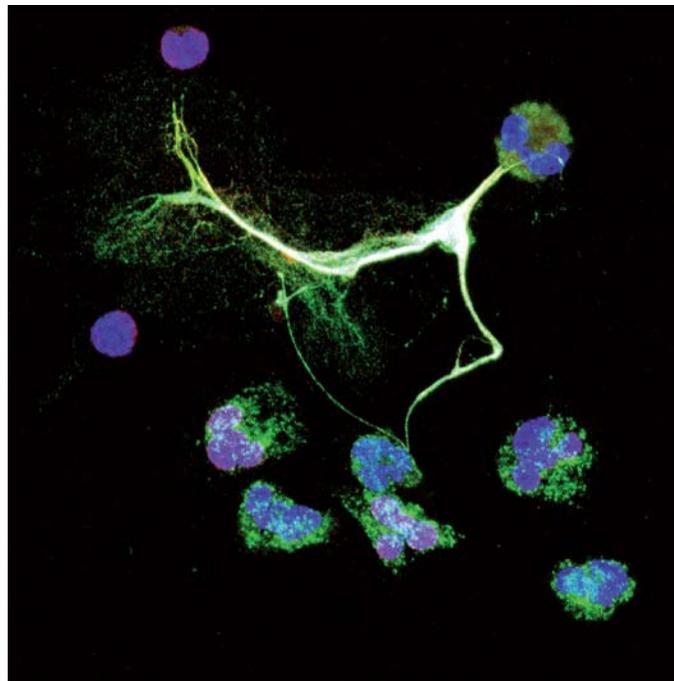
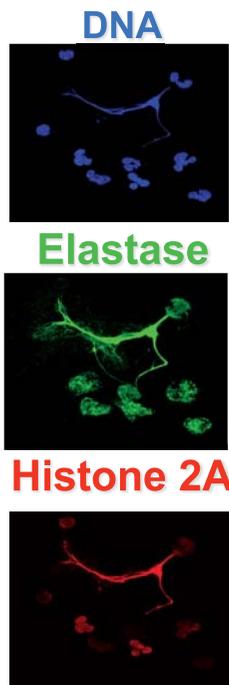
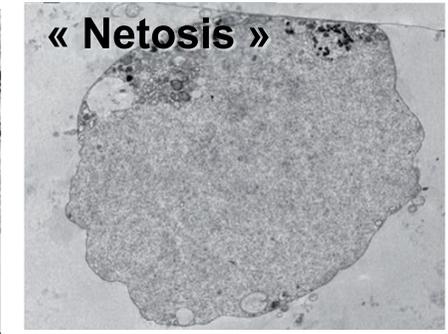
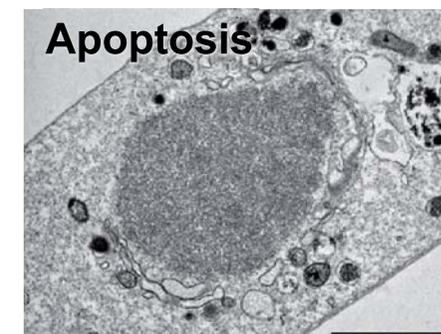
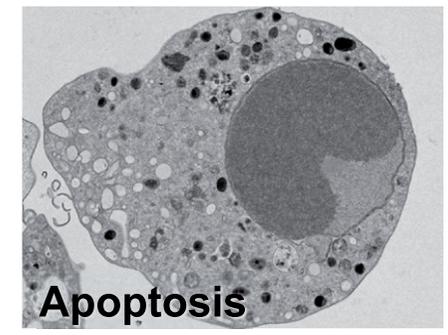
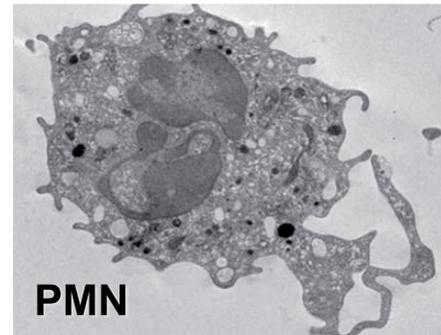
- Capsules polysaccharidiques (empêchent l'association des composants initiaux de la cascade et les processus d'activation)
- Surface de la paroi des bactéries à Gram positif (prévient la lyse de la membrane cytoplasmique par le complexe d'attaque membranaire = MAC)

Mécanismes actifs:

- Recrutement à la surface bactérienne de facteurs régulateurs négatifs de l'activation du complément = RCA (mécanisme le plus fréquent de résistance au complément; *E. coli*, *Borrelia*, *Streptococcus*). Ex: Recrutement du Facteur H (inhibiteur de la C3-convertase) par la protéine M de *Streptococcus pyogenes*.
- Dégradation enzymatique de C3 (Staphylokinase de *S. aureus*) et C3b (Elastase de *P. aeruginosa*)

Champion toutes catégories de l'évasion au complément: *Staphylococcus aureus*

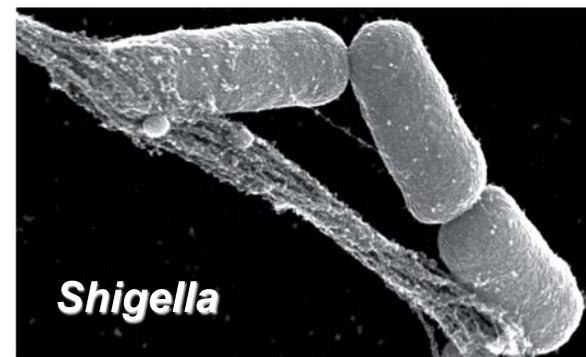


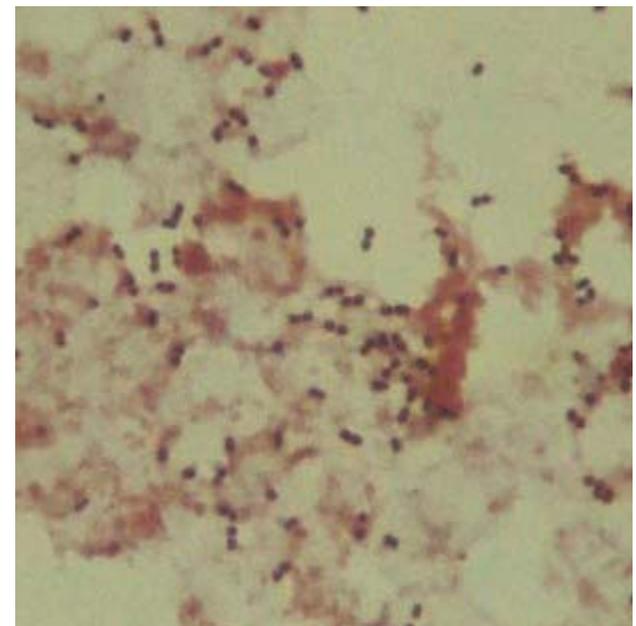
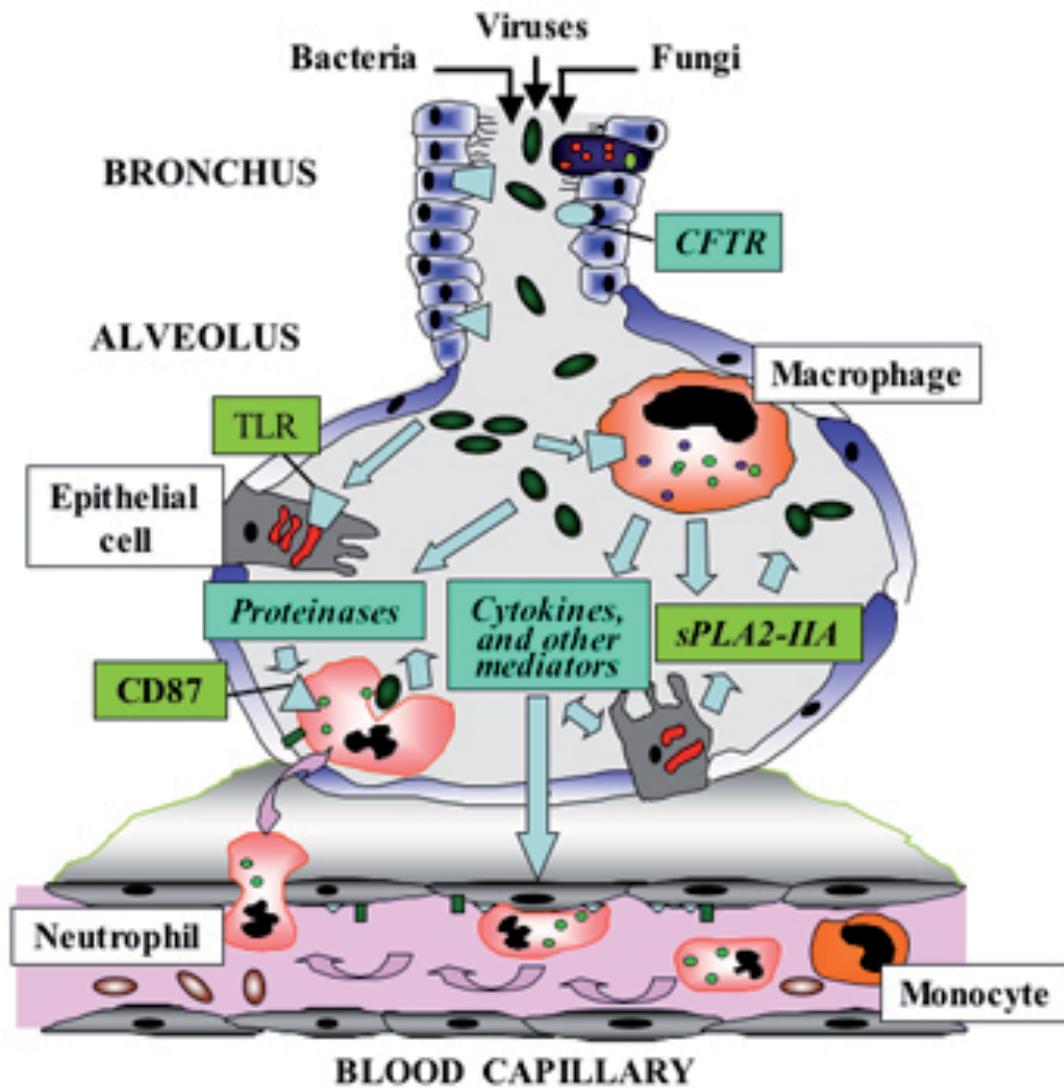


REPORTS

Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria

Volker Brinkmann,¹ Ulrike Reichard,^{1,2} Christian Goosmann,^{1,2}
 Beatrix Fauler,¹ Yvonne Uhlemann,² David S. Weiss,²
 Yvette Weinrauch,³ Arturo Zychlinsky^{2*}





NET au cours d'une pneumonie



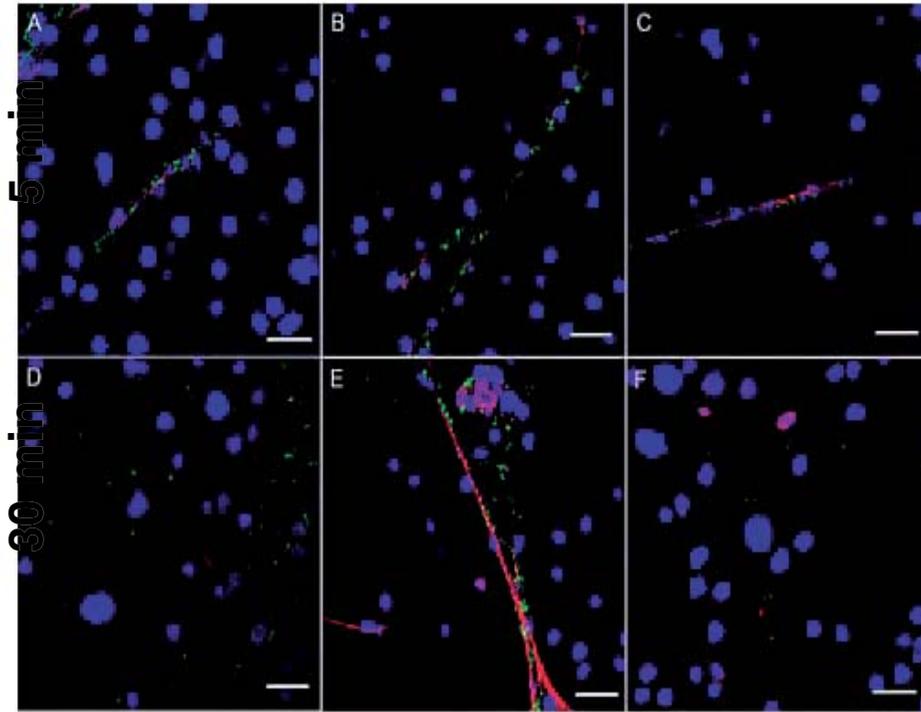
Modèle d'infection pulmonaire de la souris par *Klebsiella pneumoniae*

Deux enzymes du polynucléaire neutrophile entrent dans le noyau et sont nécessaires au processus de « netose » libérant l'ADN dans le milieu extra-cellulaire:

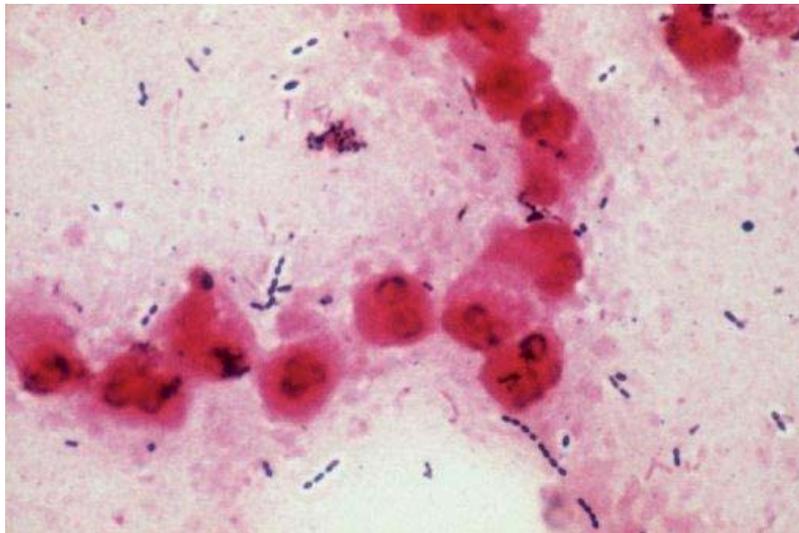
Elastase (NE) dégradant les histones et libérant la chromatins

Myeloperoxydase (MPO), fonction ?

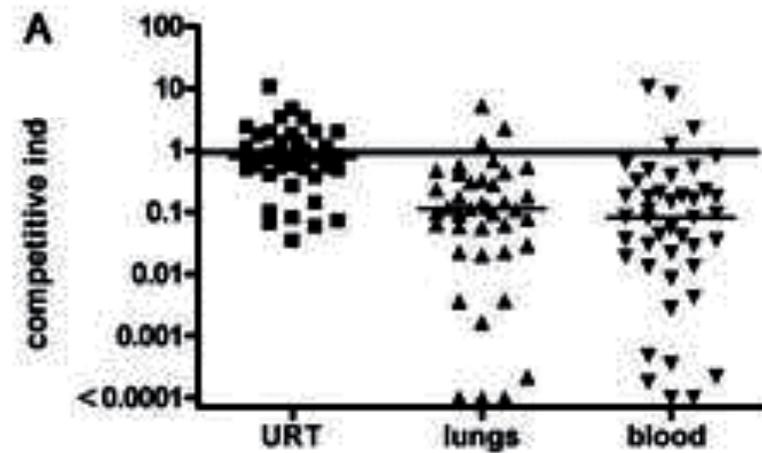
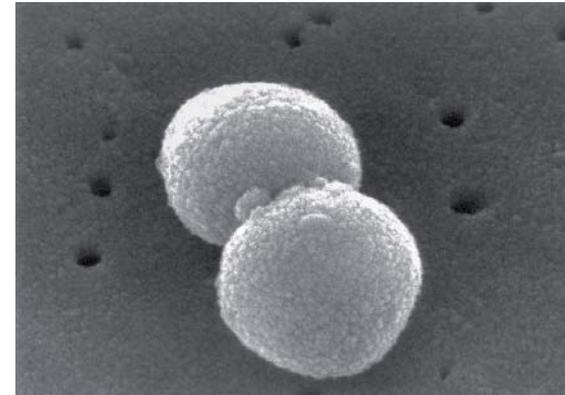
Wild type $\Delta endA$ $\Delta endA + endA$



Elastase, DNA, Pneumococcus



Rôle de la DNase de *Streptococcus pneumoniae*



Beiter et al., 2006, Curr.Biol.

Manipulation directe du système immunitaire inné

Brutale: induction de la mort cellulaire

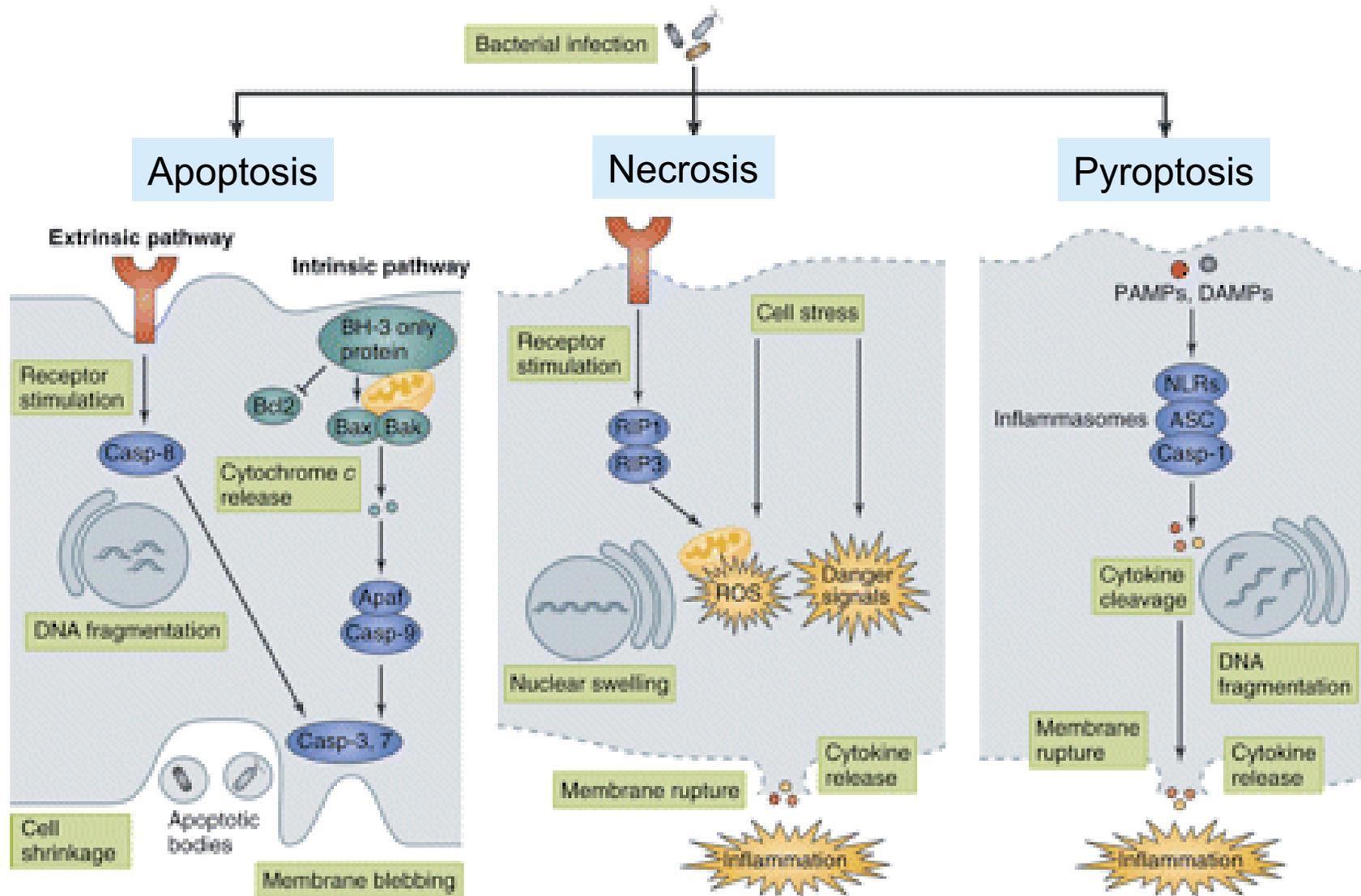
Subtile: subversion des signaux

Régulation par les bactéries extracellulaires: destruction des cytokines et des chimiokines

Régulation par les bactéries intracellulaires ou injectant des Effecteurs dans les cellules

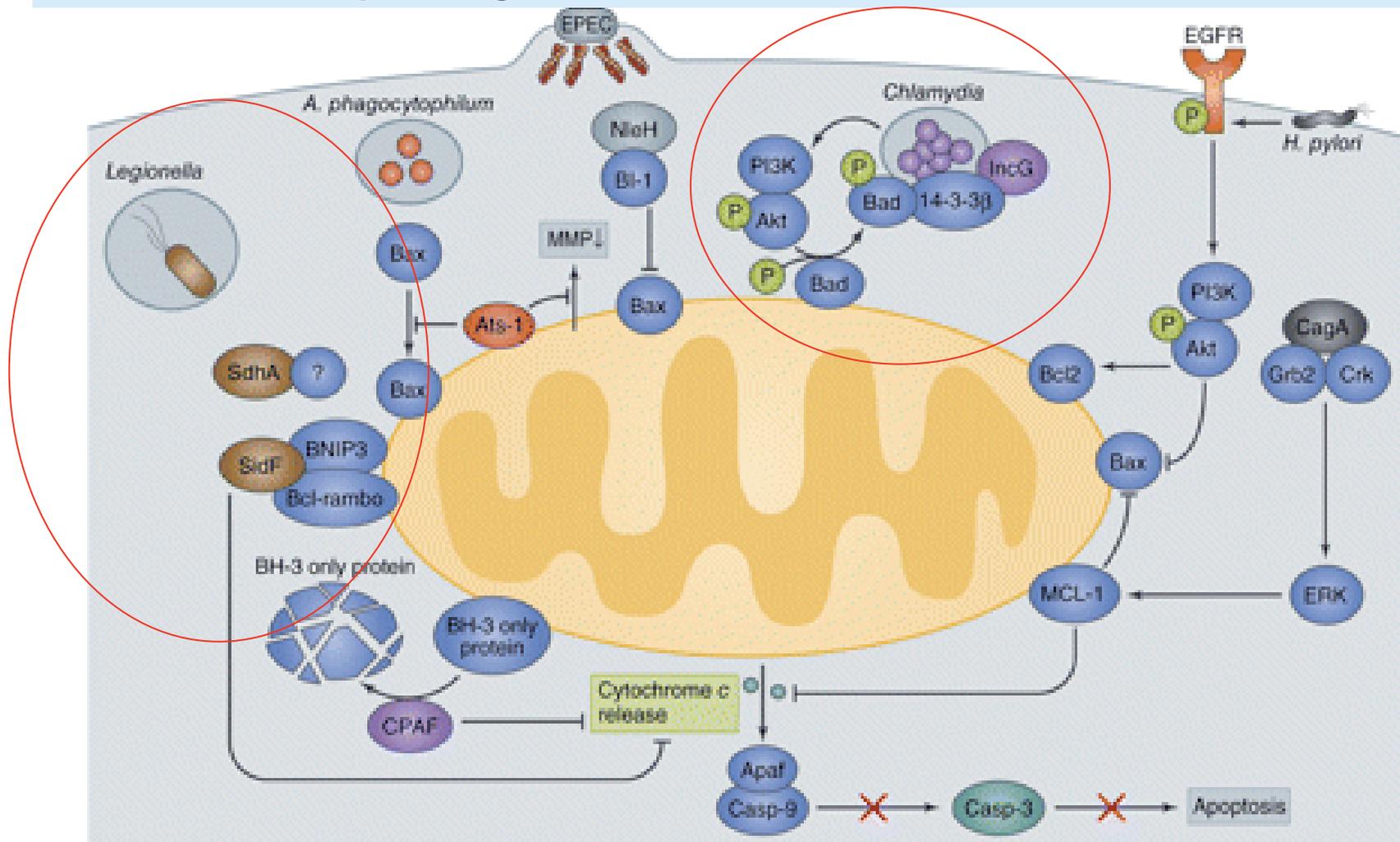
Modifications post-traductionnelles de molécules impliquées dans la signalisation des défenses innées

Types de mort cellulaire induits par les pathogènes



Manipulation de la voie mitochondriale de mort cellulaire par les bactéries pathogènes intracellulaires

Ashida H et coll. 2011. J. Cell Biol.

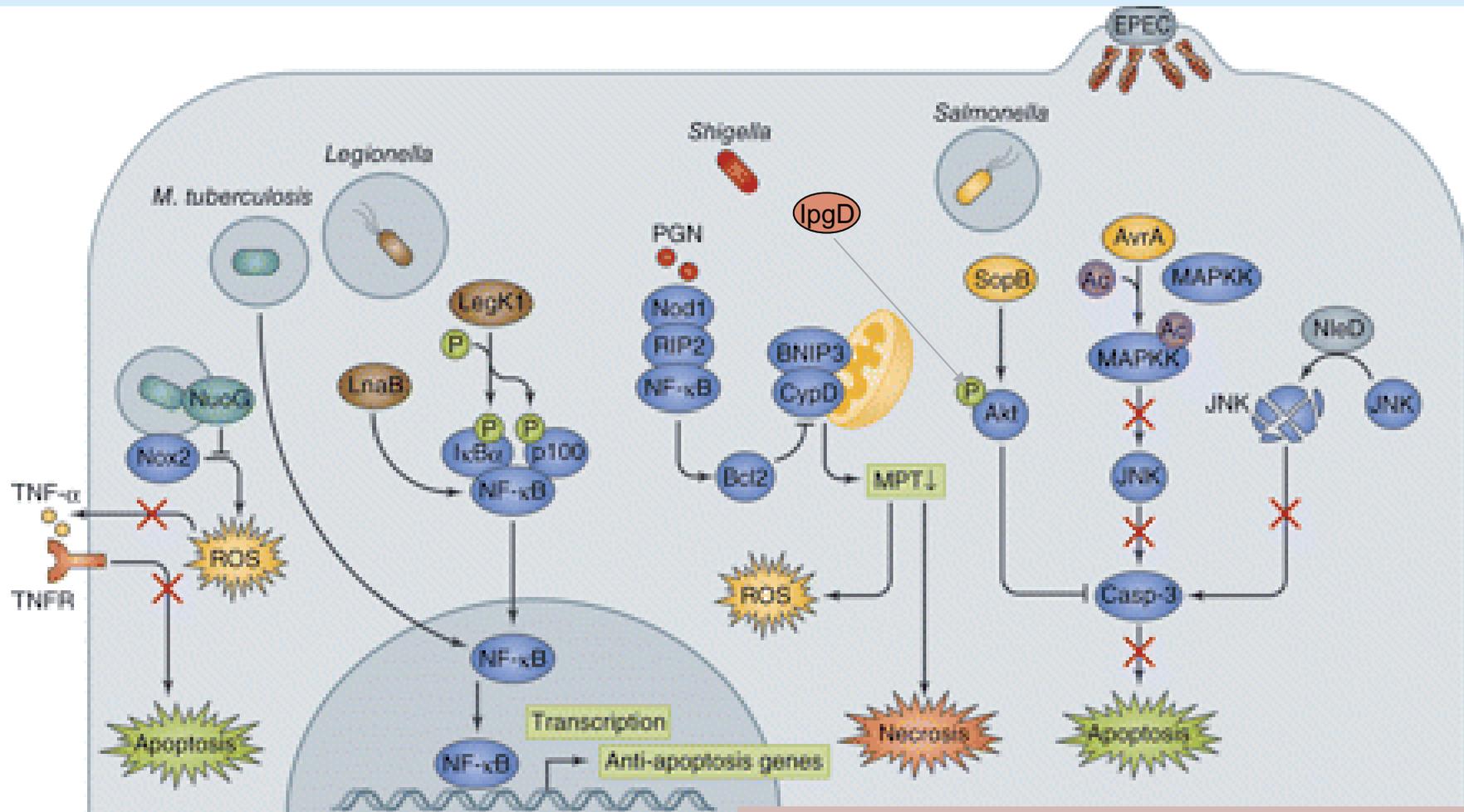


Banga et coll. 2007.PNAS
SidF de *L.pneumophila* (T4SS) lie
 BNIP3 & Bcl-rambo (proapoptotiques)

Pirbhai MF et coll.2006. J. Biol. Chem.
 CPAF de *Chlamydia* protéolyse les protéines BH-3only
 (protéines proapoptotiques;Bim, Puma, Bad)

Manipulation des voies pro-apoptotiques et anti-apoptotiques par les bactéries pathogènes intracellulaires

Ashida H et coll. 2011. J. Cell Biol.



M. tuberculosis

Loeuillet C et coll. 2006. J. Immunol.
 Velmurugan K et coll. 2007. PLoS Pathog.
 Miller JL et coll. 2010. PLoS Pathog.

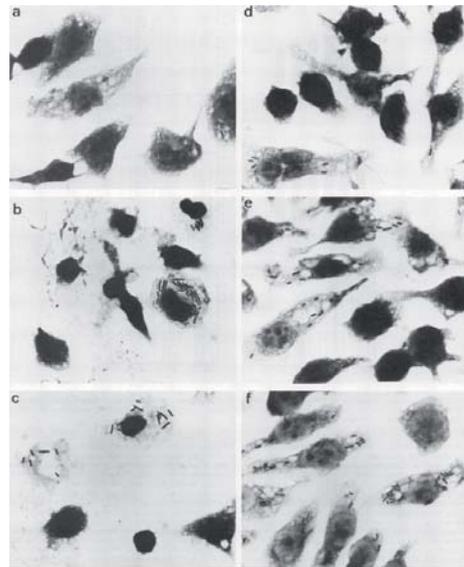
Shigella / Salmonella

Pandaries C et coll. 2006. EMBO J.
 Knodler LA et coll. 2005. J. Biol. Chem.
 Carneiro L et coll. 2009. Cell Host & Microbe
 Jones RM et coll. 2008. Cell Host & Microbe

Plasmid-Mediated Early Killing of Eucaryotic Cells by *Shigella flexneri* as Studied by Infection of J774 Macrophages

PHILIPPE L. CLERC,¹ ANTOINETTE RYTER,² JOELLE MOUNIER,¹ AND PHILIPPE J. SANSONETTI^{1*}
Service des Entérobactéries, Unité Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale 199,¹ and Unité de Microscopie Electronique, Département de Biologie Moléculaire,² Institut Pasteur, 75724 Paris Cedex 15, France

Received 22 July 1986/Accepted 10 November 1986



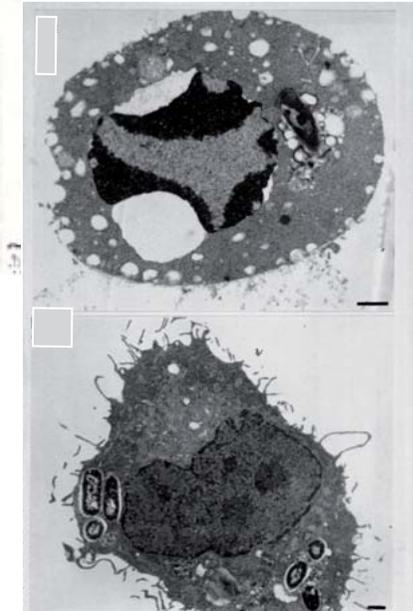
Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages

Arturo Zychlinsky, Marie Christine Prevost* & Philippe J. Sansonetti†

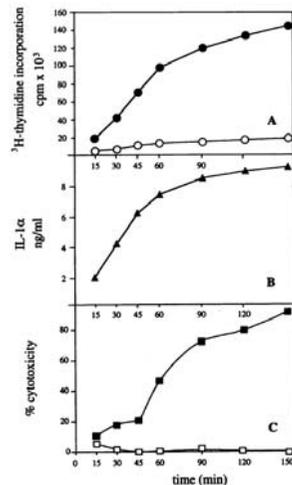
Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, INSERM U188 and *Station Centrale de Microscopie Electronique, Institut Pasteur, 25-28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, France

Kenny B et coll. 1994. Mol. Micro.
 Hilbi H et coll. 1998. J. Biol. Chem.
 Zychlinsky A & Sansonetti PJ. 1997. Trends Microbiol.

LETTERS TO NATURE

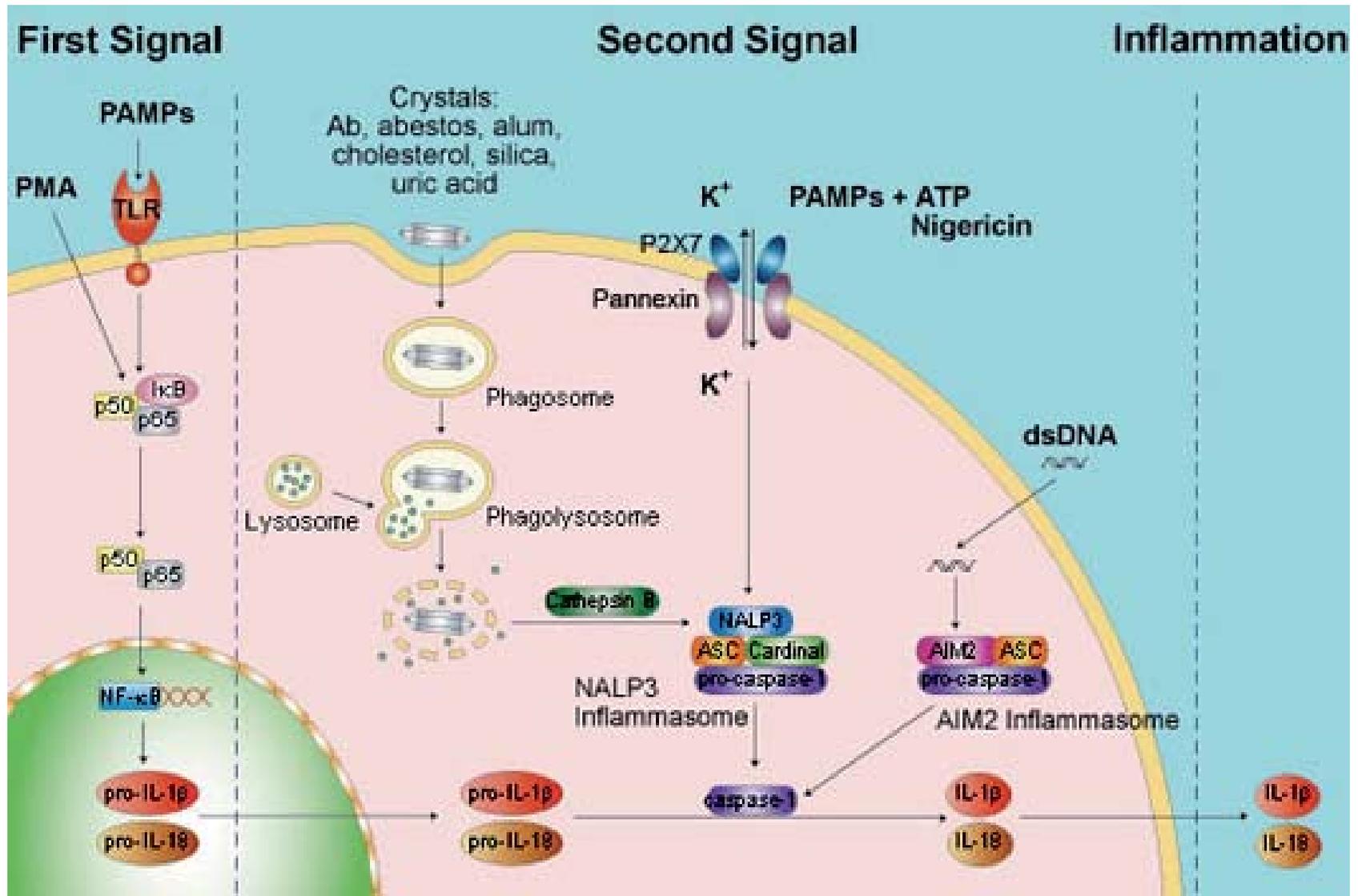


Rapid Publication



Interleukin 1 Is Released by Murine Macrophages during Apoptosis Induced by *Shigella flexneri*

Arturo Zychlinsky, Catherine Fitting,* Jean-Marc Cavaillon,* and Philippe J. Sansonetti
 Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U389; and
 *Unité d'Immuno-Allergologie, Institut Pasteur, 75724 Paris Cedex 15, France

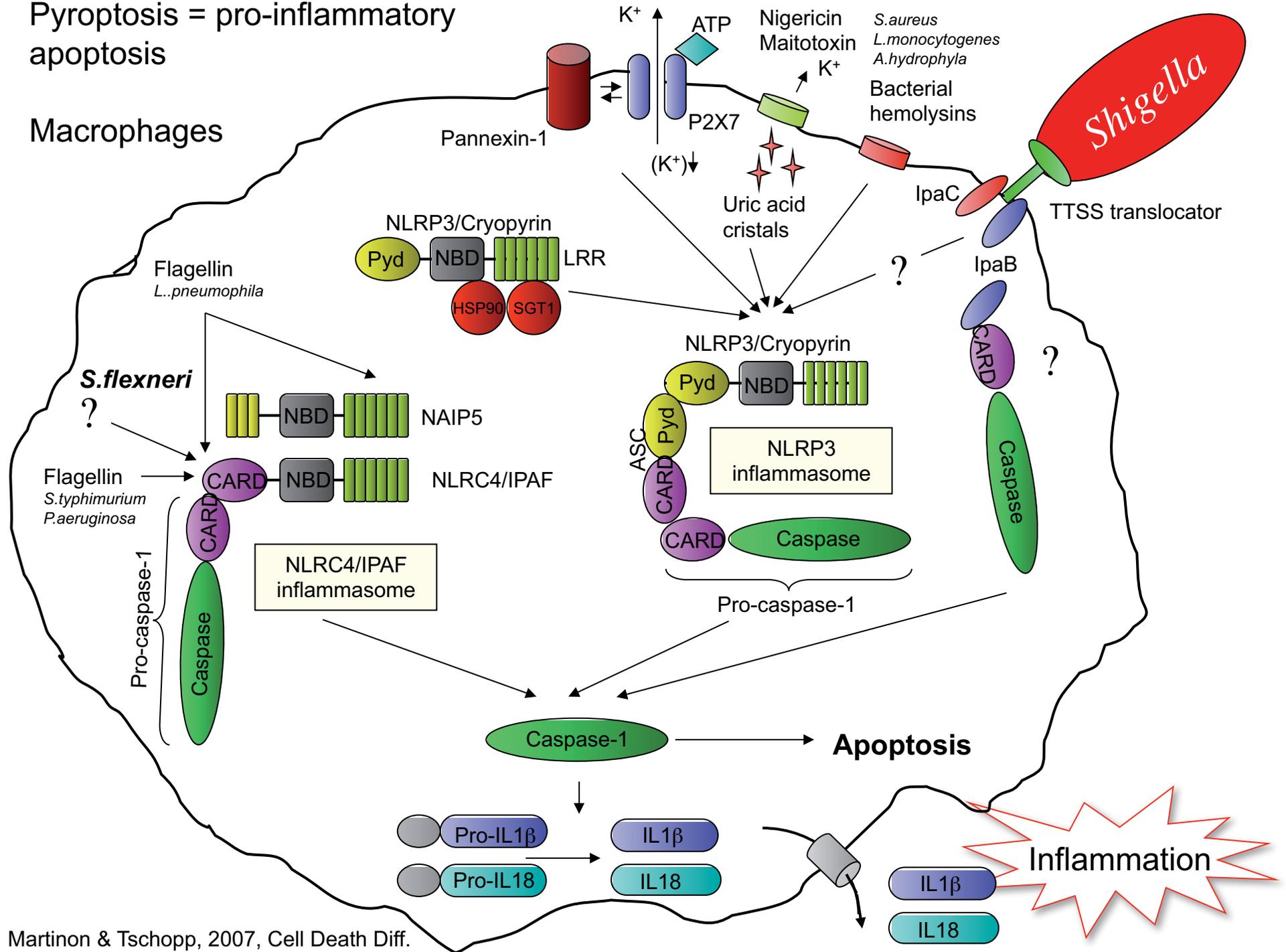


Martinon F, Burns K, Tschopp J. 2002. Mol. Cell

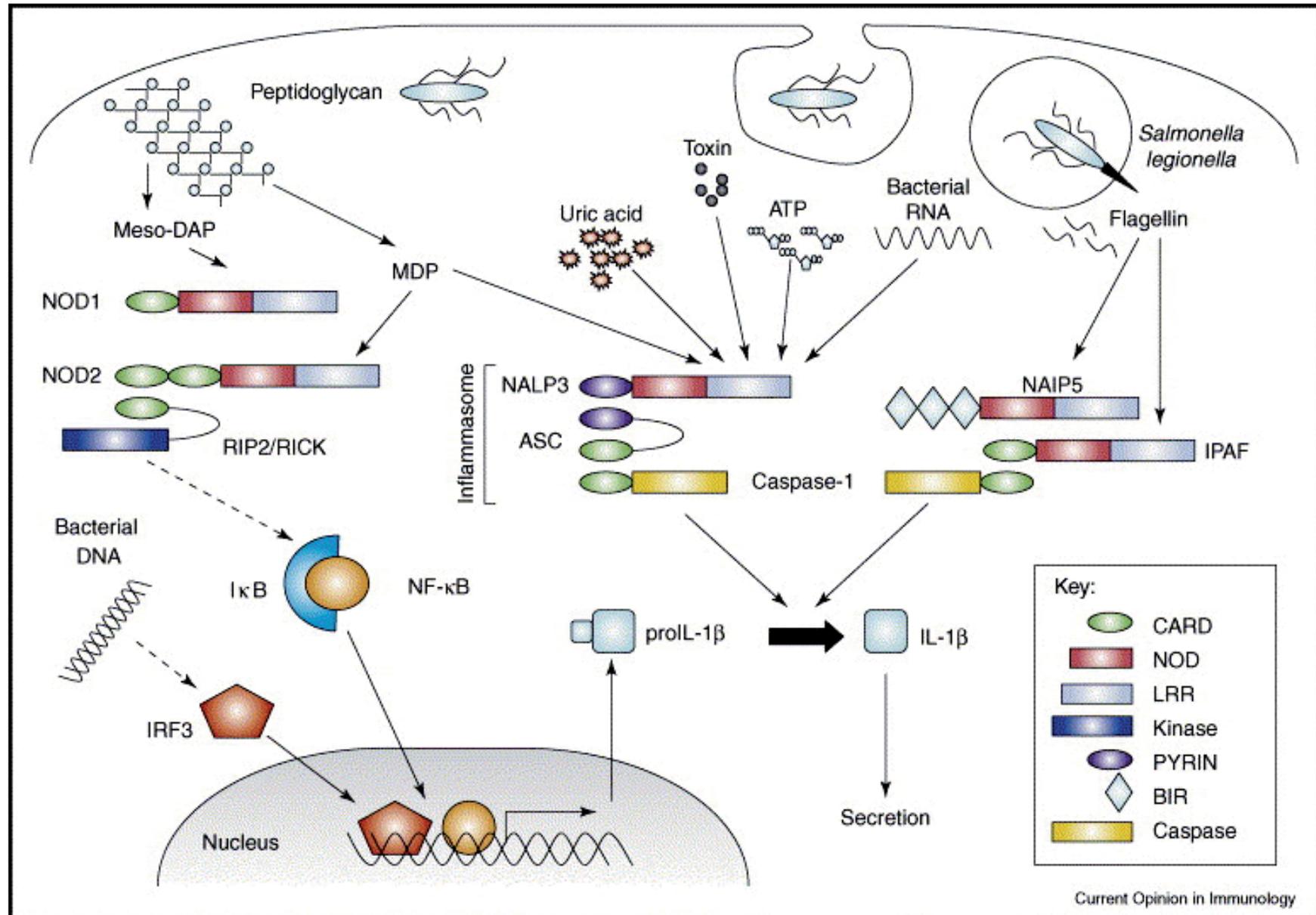
Fink S & Cookson B. 2005. Infect. Immun.
 Bergsbaken T et coll. 2009. Nat. Microbiol. Rev.

Pyroptosis = pro-inflammatory apoptosis

Macrophages

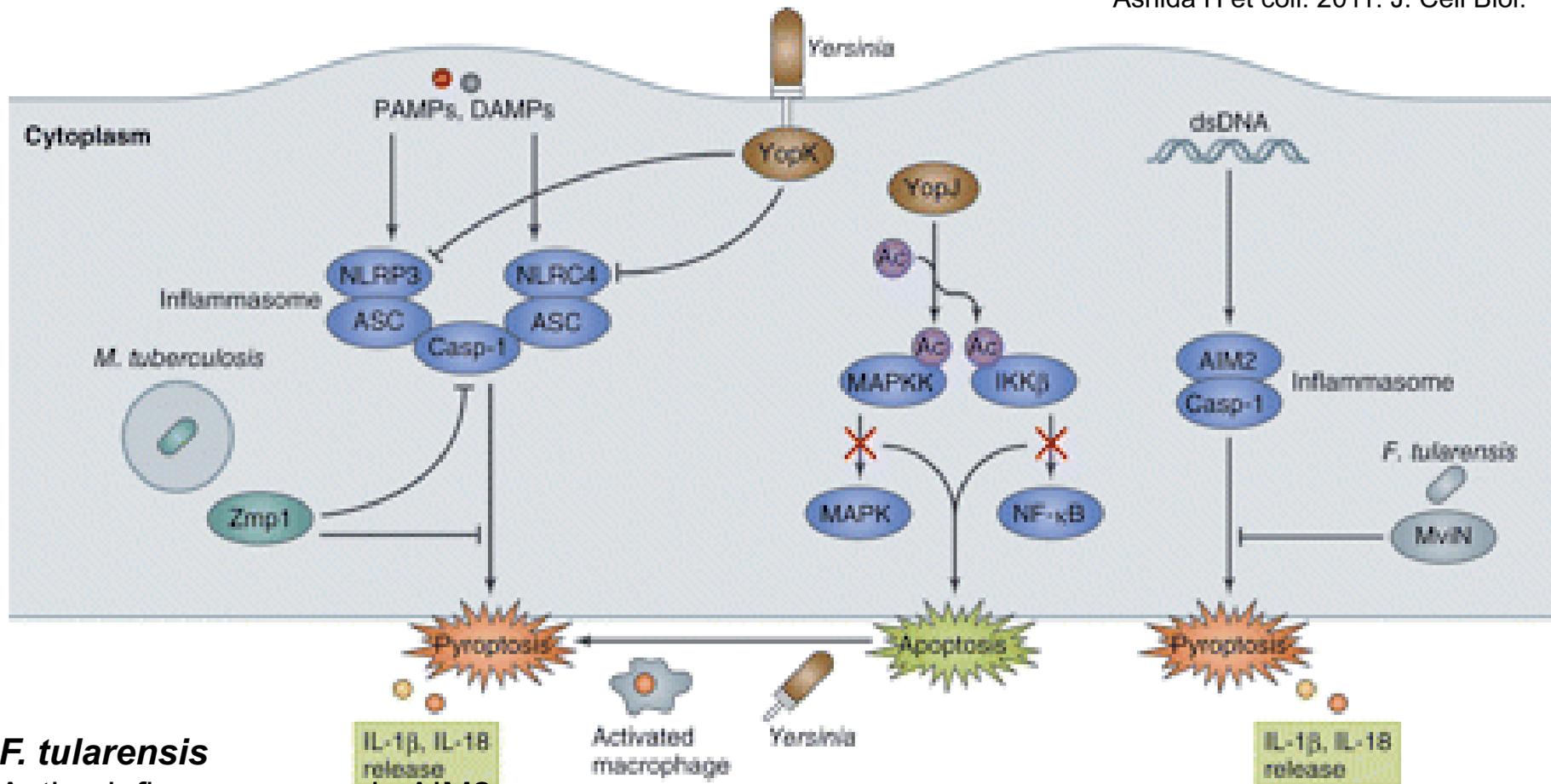


NLR : « chiens de garde » intracellulaires



Manipulation de l'activation de l'inflammasome par les bactéries pathogènes: un thème d'avenir

Ashida H et coll. 2011. J. Cell Biol.



F. tularensis

Active inflammasome via AIM2 après autolyse dans le cytosol.
Bloque par MivN
Jones JW. Et coll. 2010. PNAS
Fernandes-Alnemri T. 2010. Nat. Immunol.

IL-1 β , IL-18 release

M. tuberculosis

Zn métalloprotéase Zmp1 bloque l'inflammasome
Master SS et coll. 2008. Cell Host & Microbe

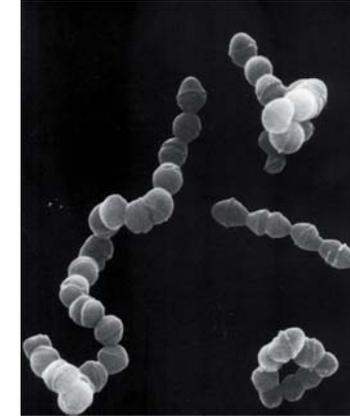
Y. pseudotuberculosis

YopK (TTSS) interfère avec activation inflammasome
Bodsky IE et coll. 2010. Cell Host & M.
Dewoody et coll. 2011. Mol. Micro.

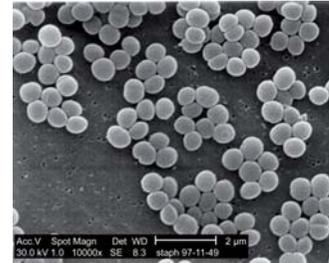
Enzymes extracellulaires

Hyaluronidases
Streptokinases et Staphylokinases
Collagénases
Neuraminidases
slgA protéases

Streptococcus pyogenes A



Staphylococcus aureus



Echappement aux Polynucléaires neutrophiles

Enzyme de clivage de l'IL-8: ScpC
S.pyogenes A, fasciite nécrosante
IL-8 = CXC chimiokine (PNN)
(Hidalgo-Grass et al., 2006, EMBO J.)

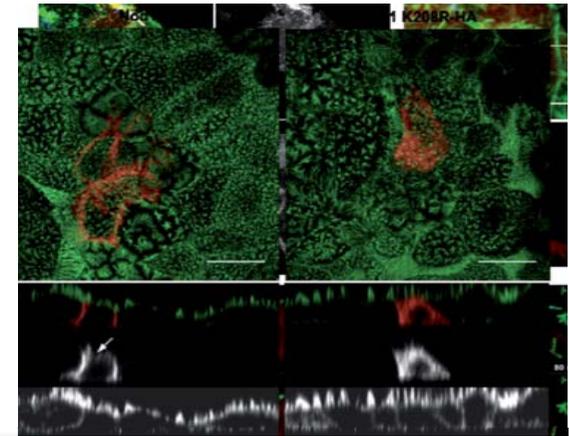
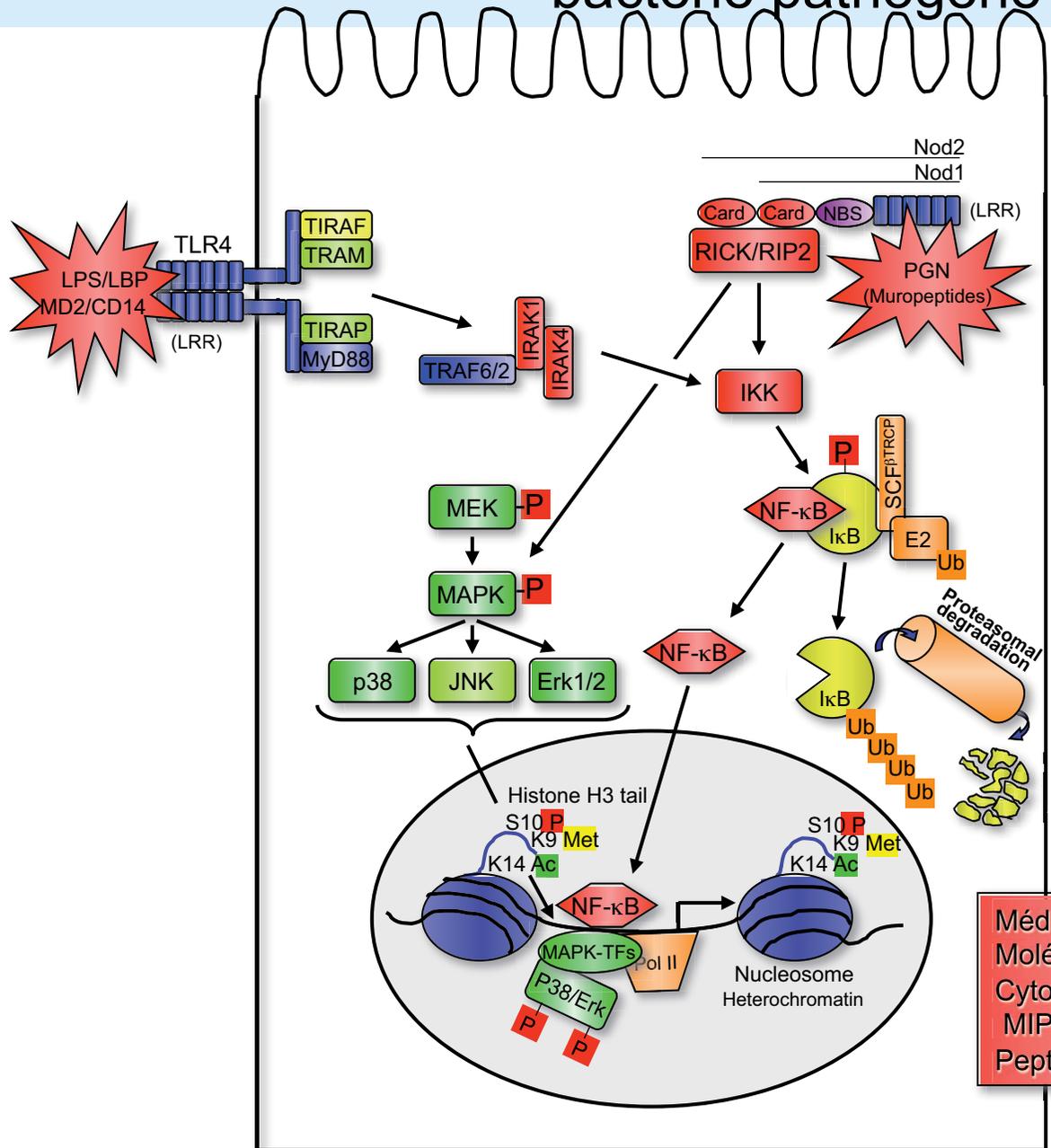


DNAases

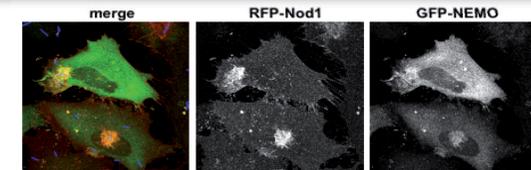
S.pyogenes, *S.aureus*, *S.pneumoniae*..

Fonction ???

Programmation inflammatoire d'une cellule épithéliale par une bactérie pathogène



Nod1 apical staining in TC7 epithelial cells (confirmed *in vivo*)
Kufer et al., Cell.Microbiol., 2008

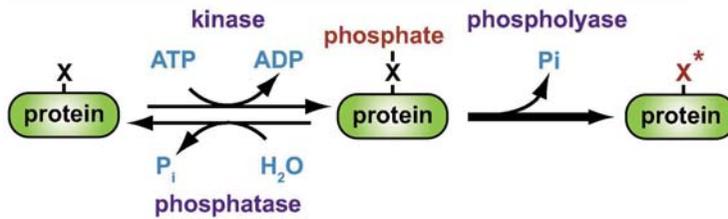


Colocalization of Nod1 and IKK γ (NEMO)

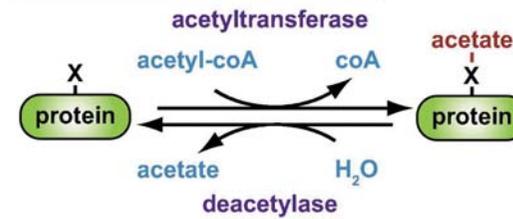
Médiateurs de l'inflammation: iNOS, Cox2
 Molécules d'adhésion: VCAM, ICAM, E-Selectin
 Cytokines/chimiokines: IL-6, IL-8, TNF α , MCP-1, MIP-1 α , CCL20, ...
 Peptides antimicrobiens etc...

Modifications post-traductionnelles induites par les bactéries pathogènes

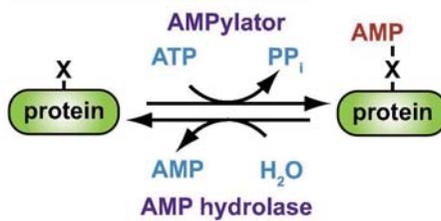
Phosphorylation (X = Ser, Tyr, Thr) / Eliminylation (X = Thr)



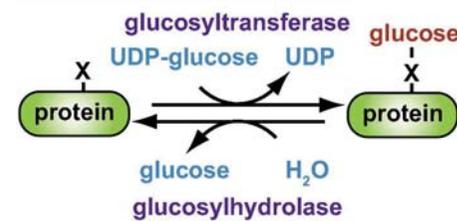
Acetylation (X = Lys, Ser, Thr)



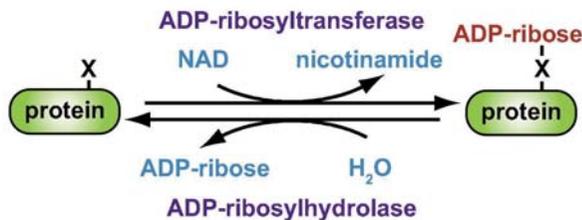
AMPylation (X = Tyr, Thr)



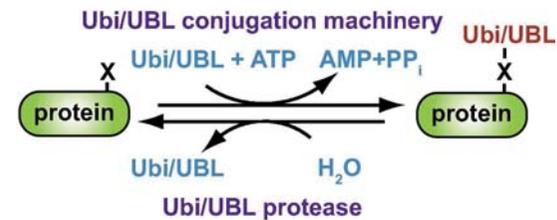
Glucosylation (X = Thr, Ser)



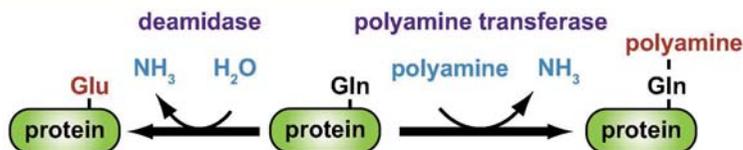
ADP-ribosylation (X = Arg, Cys, Asn)



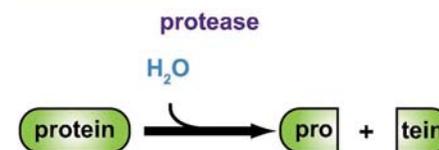
Ubiquitylation / UBL conjugation (X = Lys)



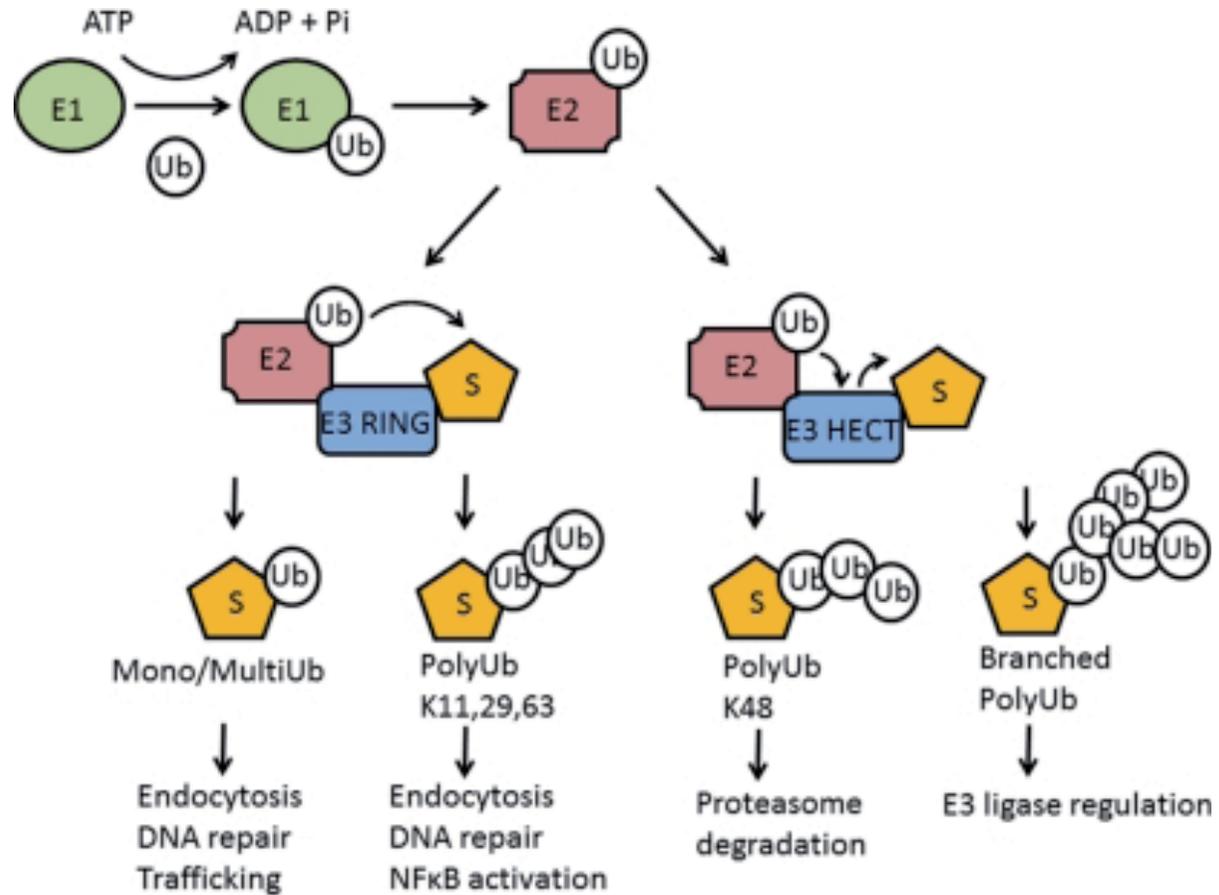
Deamidation / Polyamination



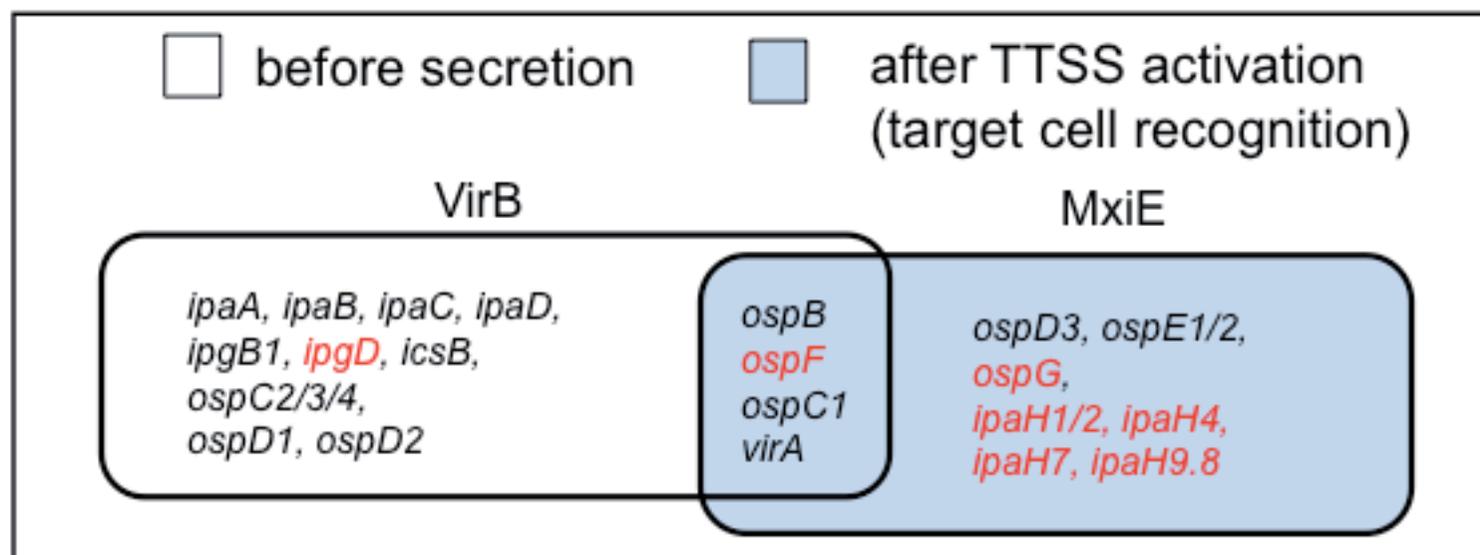
Proteolysis



Cascades de l'ubiquitination



Expression / regulation / function of type III effectors



INVASION

IpaB, IpaC, IpaA, IpgB1, VirA, IpgD

OTHER PHENOTYPES

IcsB: inhibition or autophagy
(Ogawa et al., 2005, Science)

VirA: inhibition of microtubules, facilitates actin-based motility
(Yoshida et al., 2006, Science)

Modulation of INNATE RESPONSES

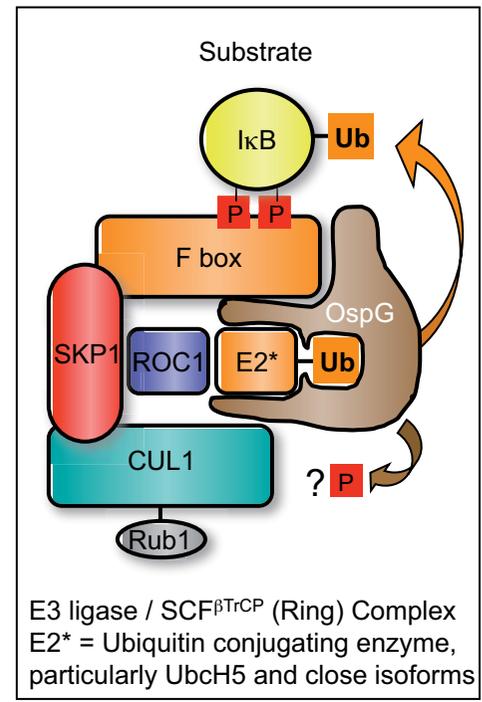
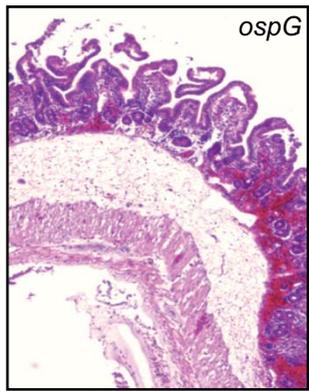
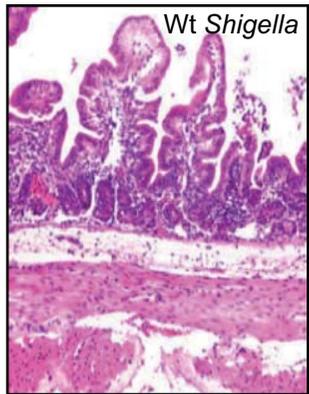
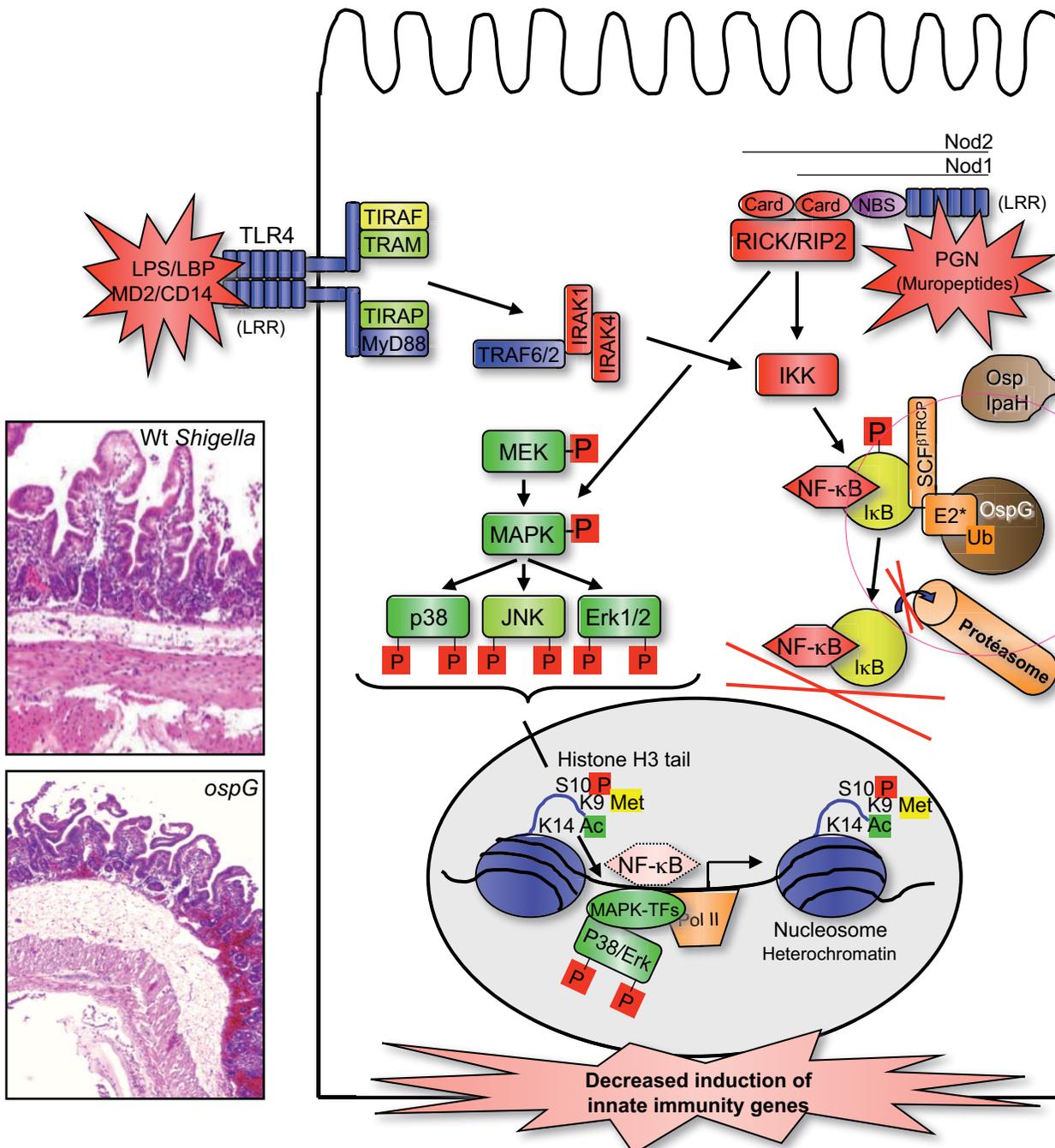
IpgD: phosphatidyl-inositol phosphatase, hydrolyses P in 4 in Pi (4,5)P2 (Niebuhr et al, 2002, Pendaries et al, 2006 EMBO J.). Anti-inflammatory +++ (Puhar et al., in preparation).

OspG: kinase, binds/blocks ubiquitin transfer protein E2, protects I-kB from degradation. Anti-inflammatory +++ (Kim et al., 2005, PNAS).

OspF: dephosphorylation of Erk1/2, epigenetic regulation of pro-inflammatory genes - i.e. IL-8. Regulates transmigration of PMNs through epithelium (Arbibe et al., 2007, Nat.Immunol.). Phosphothreonine lyase (Li et al., 2007, Science).

IpaHs: (5 + 5 chromosomal copies): New family of Ubiquitin ligases (E3) (Rohde et al., 2007, Cell Host & Microbes) *IpaH9.8* targets NEMO (Ashida et al., 2010, Nat.Cell Biol.)

OspG



Type III Secretion Effectors of the IpaH Family Are E3 Ubiquitin Ligases

John R. Rohde,^{1,2} Ashton Breitkreutz,³ Alexandre Chenal,^{4,5} Philippe J. Sansonetti,^{1,2} and Claude Parsot^{1,2,*}

¹Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, Institut Pasteur, 28 rue du Dr. Roux, F-75724 Paris, Cédex 15, France

²Unité INSERM U786, 28 rue du Dr. Roux, F-75724 Paris, Cédex 15, France

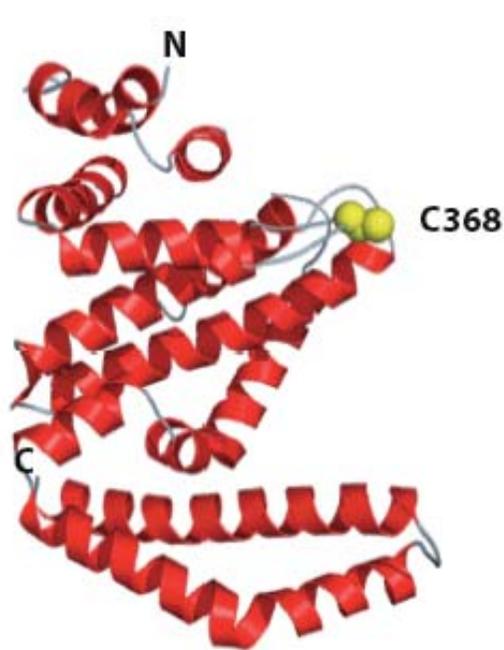
³Samuel Lunenfeld Research Institute, Mount Sinai Hospital, Toronto M5G 1X5, Canada

⁴Unité Biochimie des Interactions Macromoléculaires, Institut Pasteur, 28 rue du Dr. Roux, F-75724 Paris, Cédex 15, France

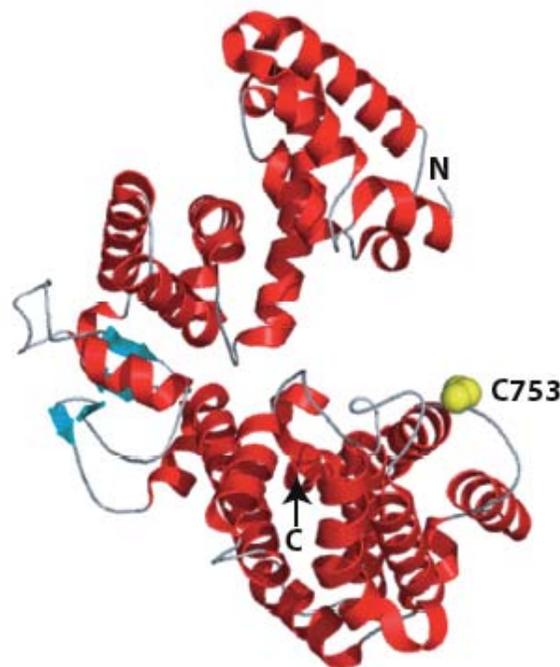
⁵Unité CNRS URA2185, 28 rue du Dr. Roux, F-75724 Paris, Cédex 15, France

*Correspondence: cparso@pasteur.fr

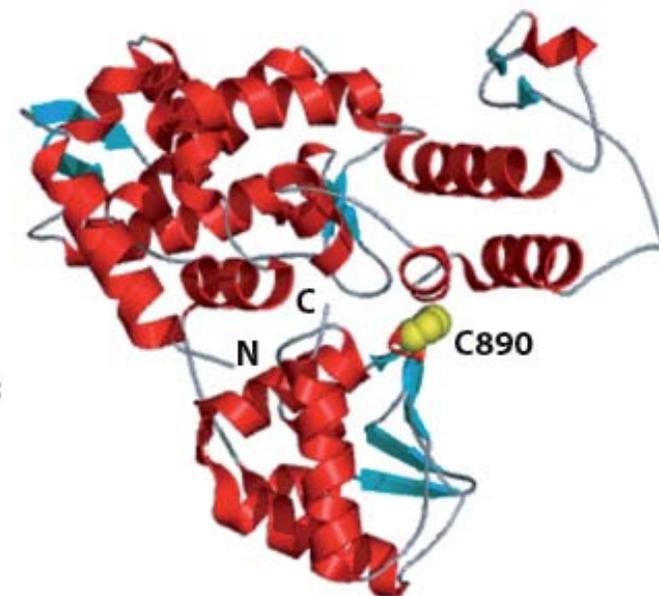
DOI 10.1016/j.chom.2007.02.002



IpaH-CTD

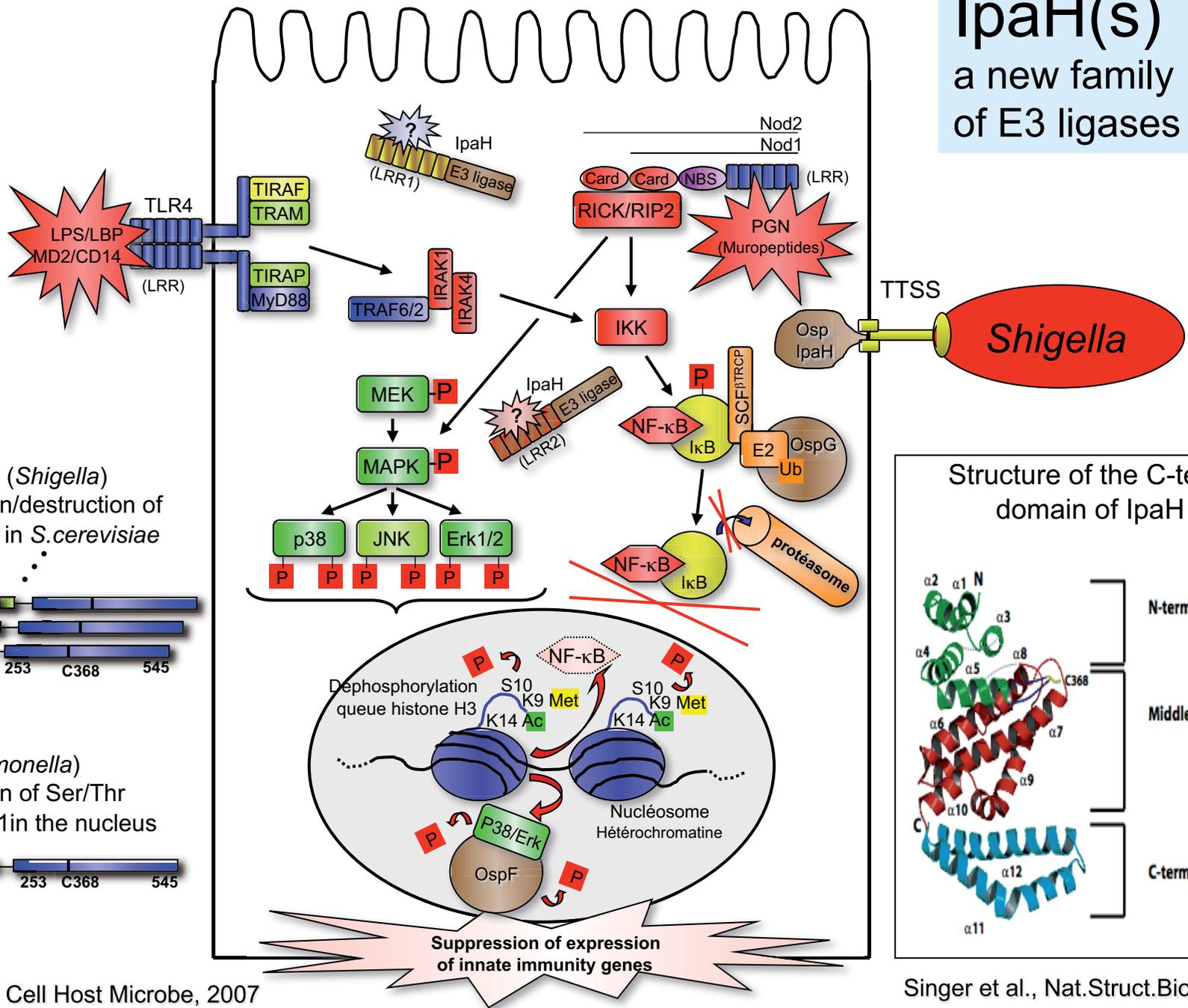


Salmonella SopA

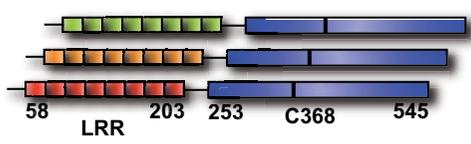


HECT domain

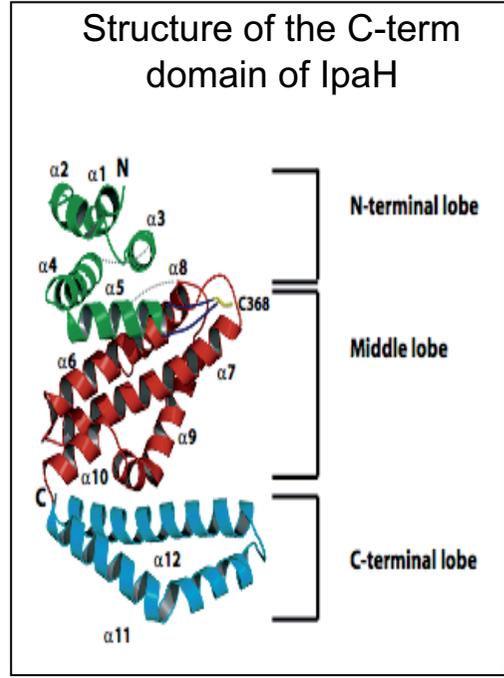
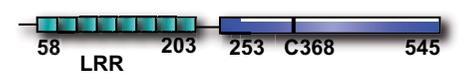
IpaH(s) a new family of E3 ligases



IpaH(s) = 10 (*Shigella*)
Ubiquitination/destruction of
Ste7 (MEK1) in *S. cerevisiae*



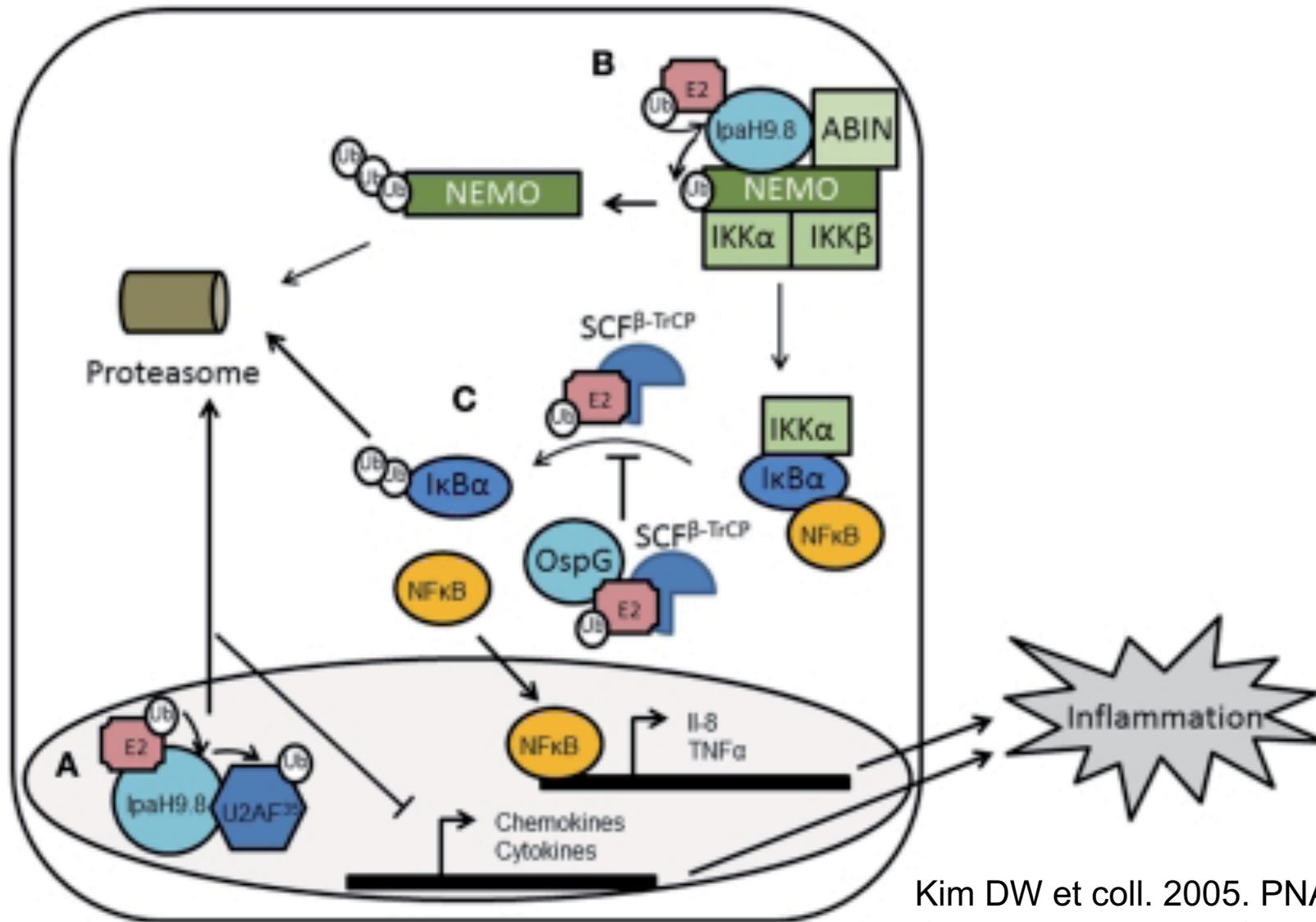
SspH1 (*Salmonella*)
Ubiquitination of Ser/Thr
Kinase PKN1 in the nucleus



Rohde et al., Cell Host Microbe, 2007

Singer et al., Nat. Struct. Biol., 2008

Shigella: maitre de la manipulation de l'ubiquitination



Kim DW et coll. 2005. PNAS

Okuda J. 2005. BBRC

Ashida H et coll. 2010. Nat. Cell Biol.

An injected bacterial effector targets chromatin access for transcription factor NF- κ B to alter transcription of host genes involved in immune responses

Laurence Arbibe^{1,2}, Dong Wook Kim^{1,2,4}, Eric Batsche³, Thierry Pedron^{1,2}, Bogdan Mateescu³, Christian Muchardt³, Claude Parsot^{1,2} & Philippe J Sansonetti^{1,2}

Histone modifications induced by a family of bacterial toxins

Mélanie Anne Hamon^{*1,2}, Eric Batsché³, Béatrice Régnauld³, To Nam Tham^{*1,2}, Stéphanie Seveau^{*1,2}, Christian Muchardt³, and Pascale Cossart^{*1,2,3*}

^{*}Unité des Interactions Bactéries-Cellules, ¹Unité de Régulation Épигénétique, and ¹Génopole, Plate-forme 2, Institut Pasteur, F-75015 Paris, France; ²Unité 604, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, F-75015 Paris, France; and ³Unité Externe sous Contrat 2020, Institut National de la Recherche Agronomique, F-75015 Paris, France

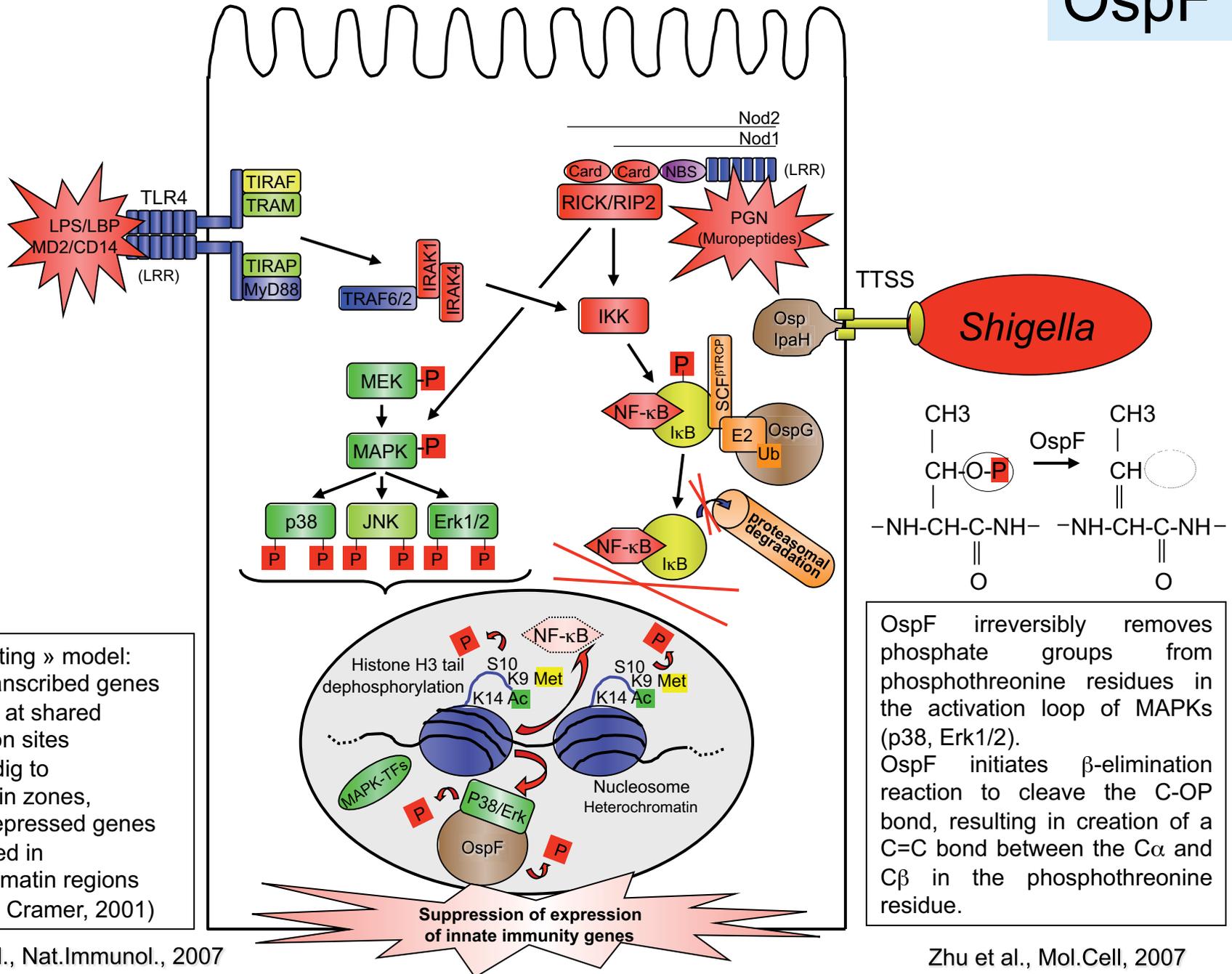
Edited by Rino Rappuoli, Novartis Vaccines, Siena, Italy, and approved June 19, 2007 (received for review March 26, 2007)

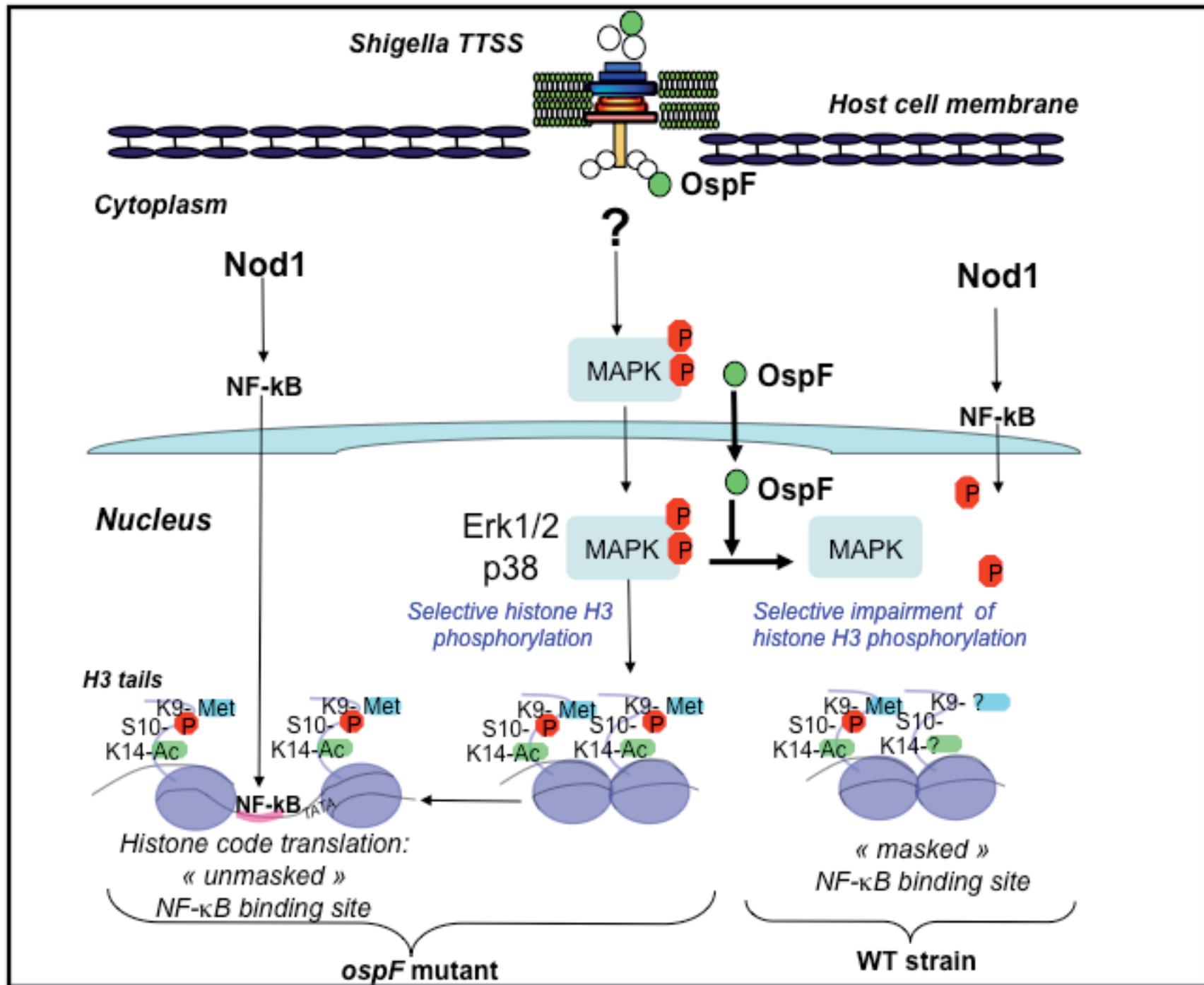
PNAS | August 14, 2007 | vol. 104 | no. 33 |

A Bacterial Protein Targets the BAHD1 Chromatin Complex to Stimulate Type III Interferon Response

Alice Lebreton,^{1,2,3} Goran Lakisic,⁴ Viviana Job,⁵ Lauriane Fritsch,⁶ To Nam Tham,^{1,2,3} Ana Camejo,⁷ Pierre-Jean Matteï,⁵ Béatrice Régnauld,⁸ Marie-Anne Nahori,^{1,2,3} Didier Cabanes,⁷ Alexis Gautreau,⁴ Slimane Ait-Si-Alli,⁶ Andréa Dessen,⁵ Pascale Cossart,^{1,2,3*} Héléne Bierné^{1,2,3*}

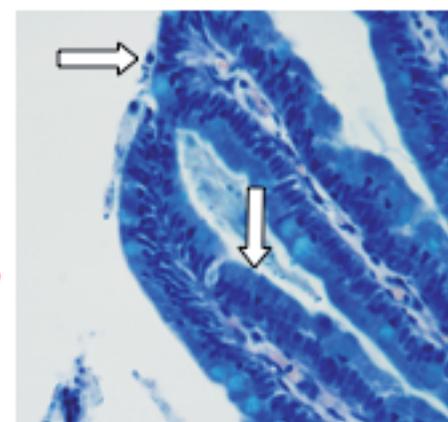
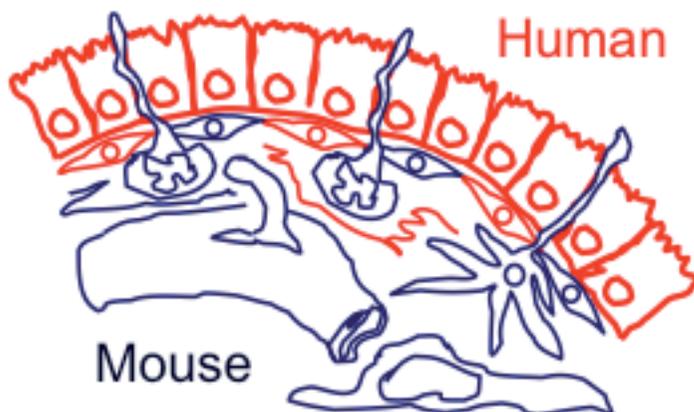
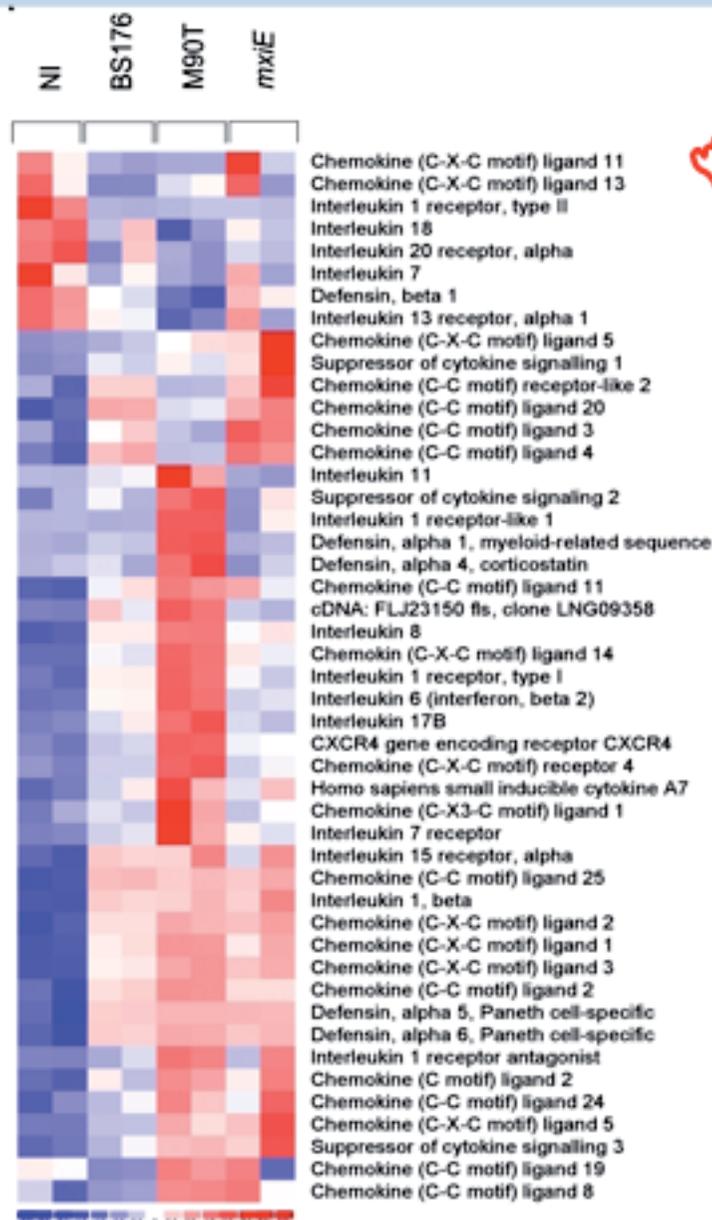
OspF





Xenotransplantation of human fetal intestine subcutaneously in SCID mice

Collaboration with Samuel Stanley
(Washington University, St Louis)

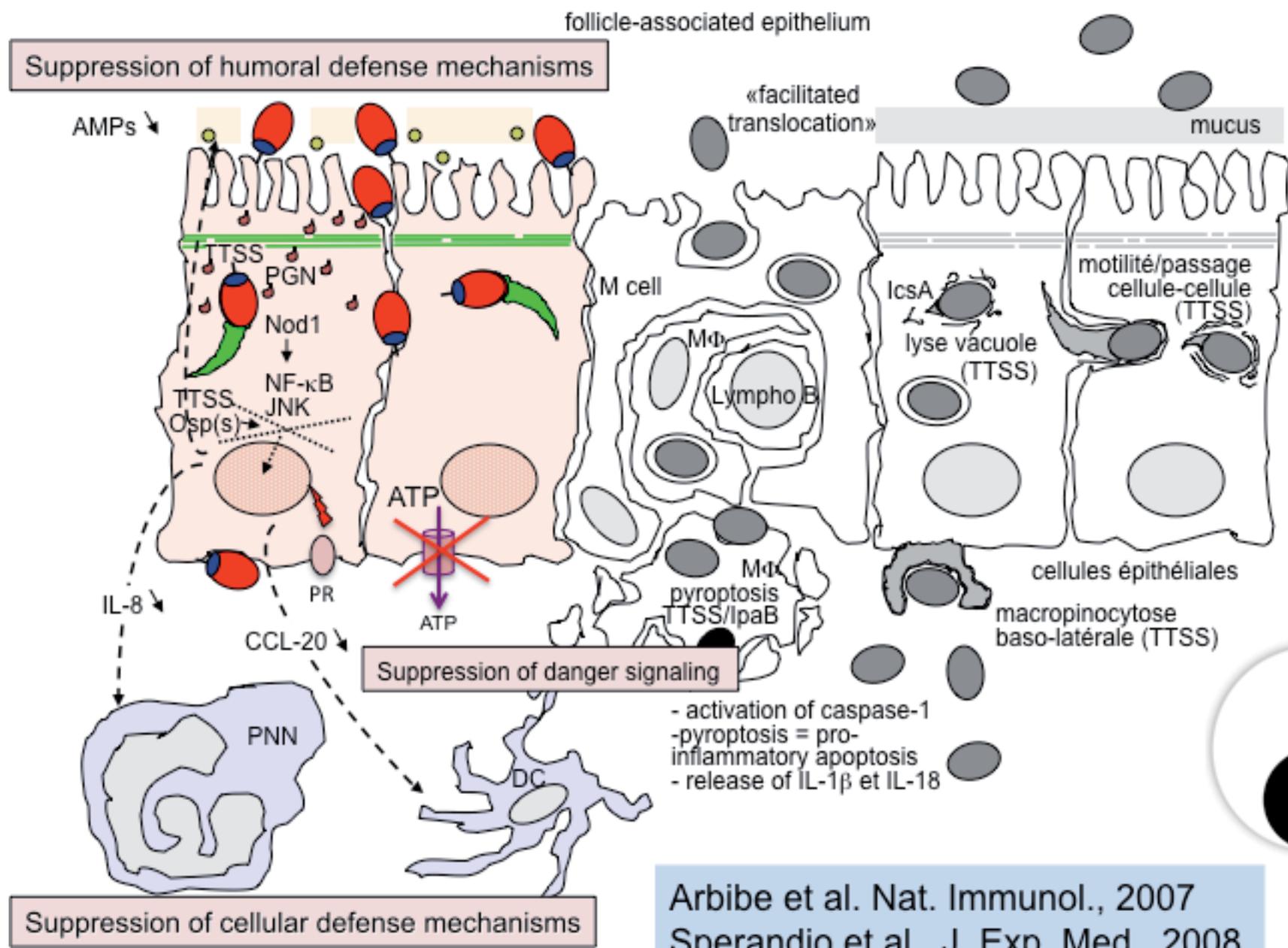


Target genes of the MxiE-dependent effectors

Chemokines & chemokine receptors:
CCL3, CCL4, CCL20, CCL25, CCRL2

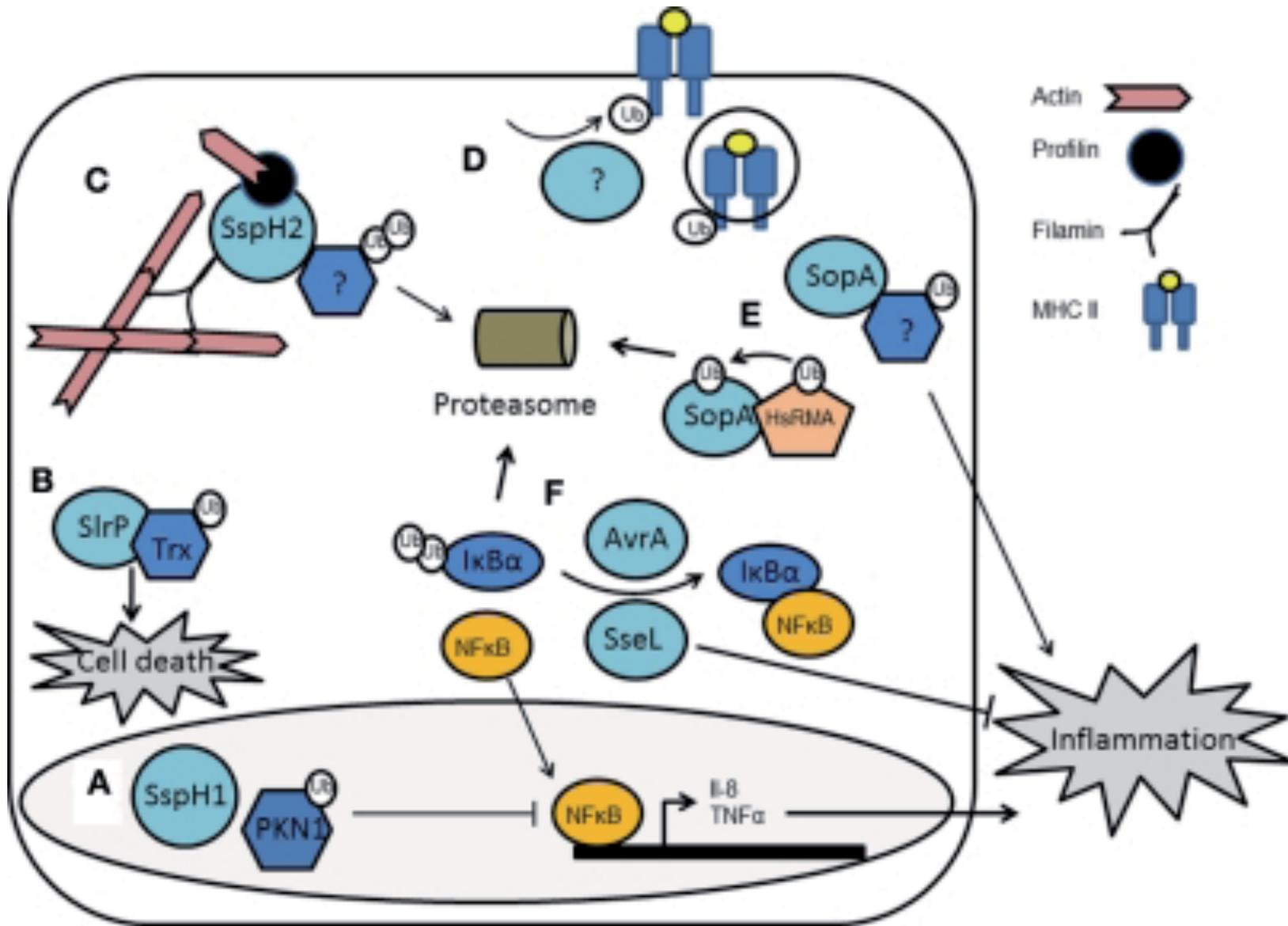
Cytokines and cytokine receptors:
IL-7, IL-18, IL-13RA1, IL-20RA

Antimicrobial peptides:
HBD1, HBD3

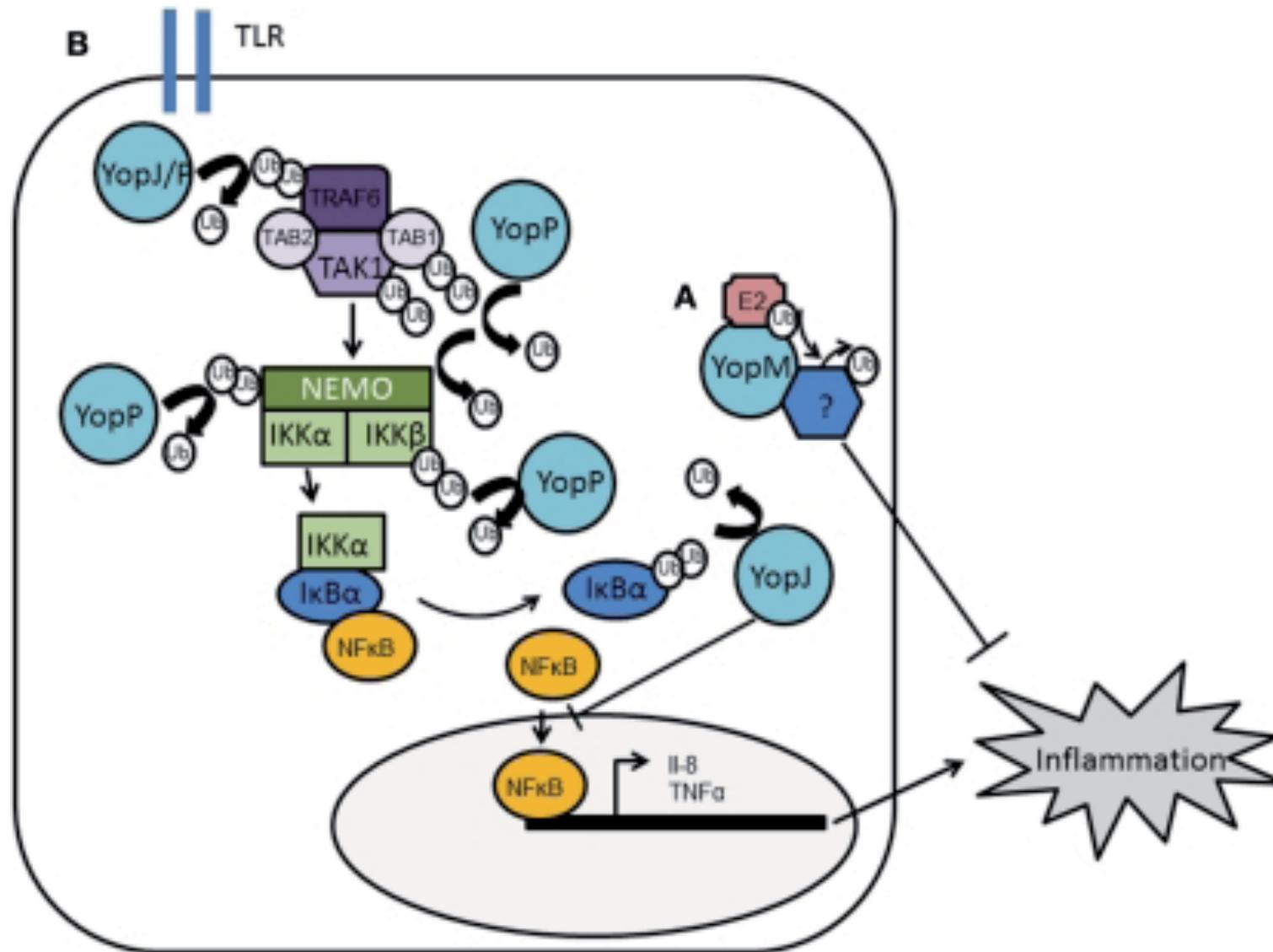


Arbibe et al. Nat. Immunol., 2007
 Sperandio et al., J. Exp. Med., 2008
 Puhar et al., in preparation

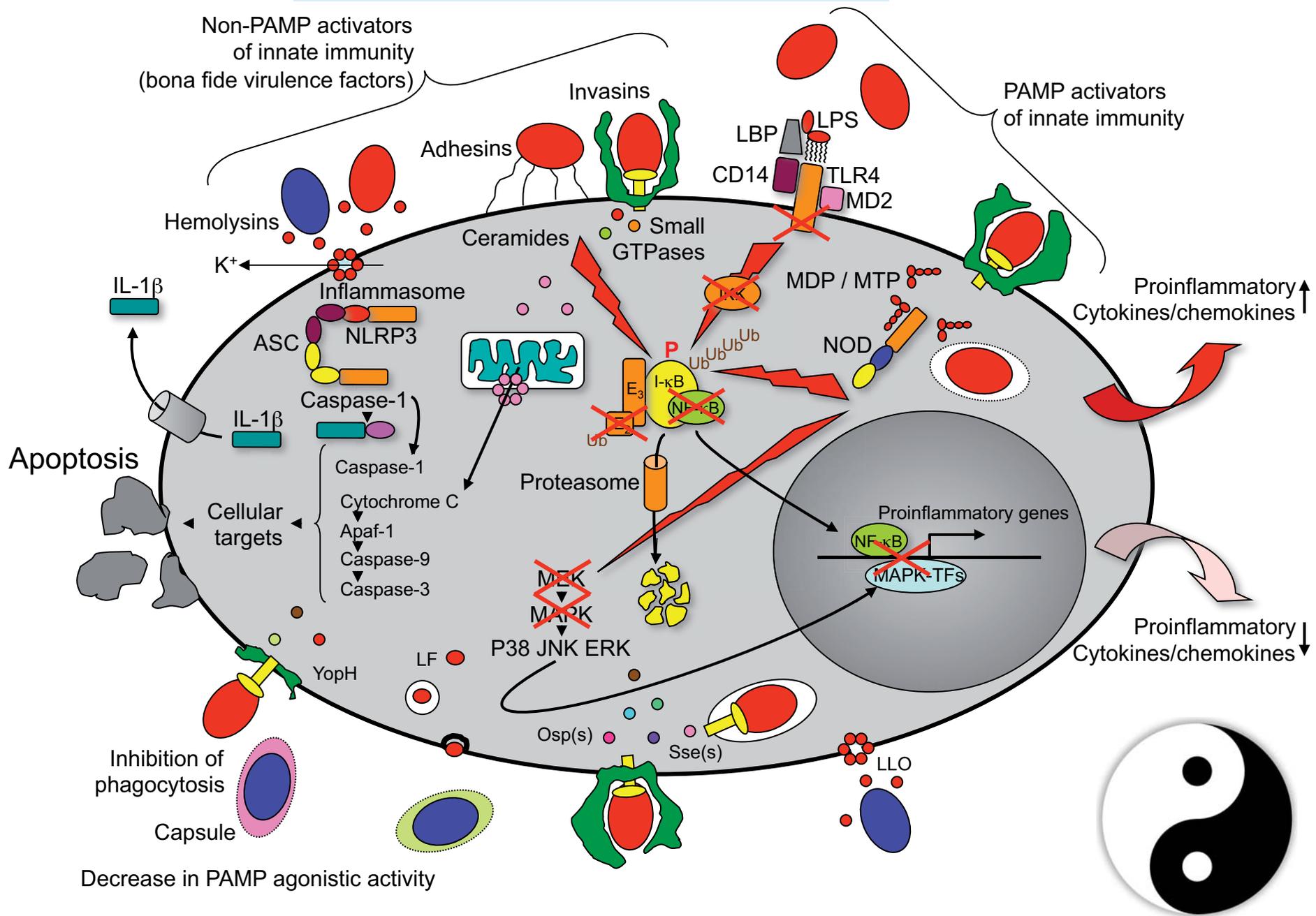
Salmonella



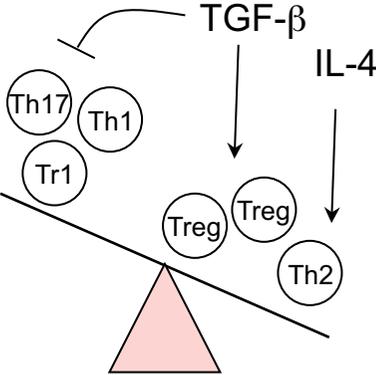
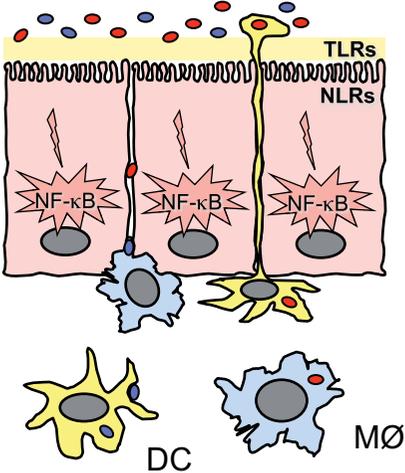
Yersinia



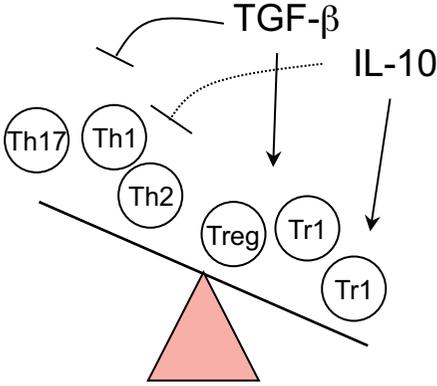
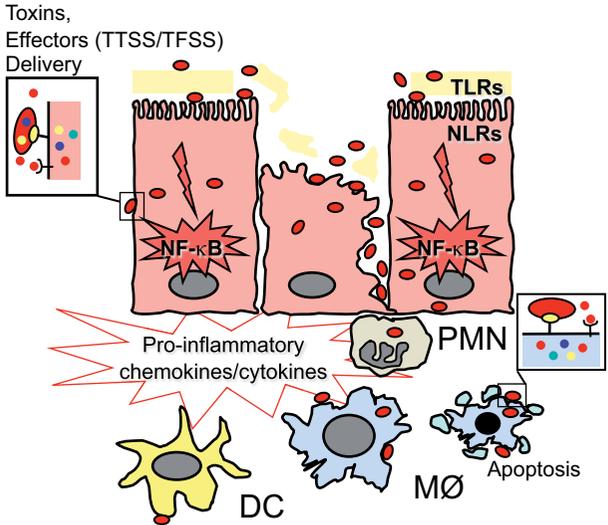
Le Yin & Yang de l'immunité innée



Physiological Inflammation



Pathogen Subversion of Inflammation



Pathological Inflammation

