

细菌 VI 型分泌系统的研究进展

李俊¹, 俞盈², 王豪举^{1*}

¹西南大学动物科技学院, 重庆 400716

²浙江大学, 浙江省动物预防医学重点实验室, 杭州 310029

摘要: VI 型分泌系统 (Type VI secretion system, T6SS) 是最近发现的一种新的分泌系统, 广泛存在于革兰氏阴性菌变形菌门细菌中, 主要由构成分泌系统的结构蛋白、形成跨膜管道结构的转位蛋白、分泌蛋白以及一些对分泌系统起辅助功能的蛋白组成。T6SS 能够增强细菌对外界环境的适应性, 介导细菌对宿主细胞的致病力以及其他功能。

关键词: VI 型分泌系统, 结构, 功能, 调控

中图分类号: Q936 **文献标识码:** A **文章编号:** 0001-6209 (2011) 03-0291-06

致病性细菌通过分泌系统分泌蛋白毒素进入外界环境, 或者直接作用真核细胞的靶位点, 使宿主致病^[1]。目前, 共发现了 6 种分泌系统, 从 I 型到 VI 型 (T1SS 到 T6SS): T1SS 是一个含有保守的 ATP 结合区的蛋白转运系统, 释放多种胞外蛋白与胞外酶^[1-2]; T2SS 通过蛋白转位和分泌两个过程将蛋白质转运到细菌外部, 破坏宿主细胞膜^[3-4]; T3SS 和 T4SS 在结构与进化上与 IV 型菌毛、鞭毛和接合转移装置有关, 能直接将分泌蛋白注入到宿主细胞内^[1,5-6]; T5SS 是目前发现的最简单的分泌系统, 一般只有 1 个效应蛋白^[7]。

T6SS 是最近发现的一种新的分泌系统, 广泛存在于革兰氏阴性菌变形菌门的细菌中^[8]。其基因结构是由 15-25 个基因组成的基因簇, 包括编码细胞内增殖蛋白 IcmF 家族蛋白, 脂蛋白、ClpB AAA + ATP 酶, 溶血素共调节蛋白 (Hcp) 和缬氨酸-甘氨酸重复蛋白 G (VgrG) 的基因等^[1]。

与其他几种分泌系统相比较而言, T6SS 的结构装置与 T1SS、T3SS、T4SS 更相似, 它们都是横跨细

菌细胞内膜-周质-外膜, 一步将效应蛋白转运出去并直接到达宿主细胞内, 而且它们的转位蛋白都是缺少 N-端信号肽序列的, 这就区别于 T2SS 和 T5SS, 后两种分泌系统是需要一般分泌途径 (sac-pathway) 或双精氨酸途径 (Tat-pathway) 将分泌蛋白转运出细胞内膜到达细胞周质, 而且它们需要识别分泌蛋白的 N-端信号肽^[9]。在 VI 型分泌系统中, VgrG 和 Hcp 与 T1SS 的管道结构蛋白 HlyA 和 RtxA 具有相似功能; 再者, VgrG 是一个具有 T4 噬菌体样针尖状结构的蛋白, 能够刺穿宿主细胞膜, 而在 T3SS 中, 分泌蛋白 YscF 也是形成针尖结构刺穿宿主细胞发挥作用; T6SS 的 ClpB 与 T3SS 的 ATP 酶 YscN 有相同的 P-环结构, 都是属于 ATP 酶超家族蛋白, 而且 ClpB 作为 T6SS 的伴侣分子, 在 T3SS 也有其同源蛋白 IncB; T6SS 的 VasK 和 VasH 则与 T4SS 的结构蛋白 IcmF 和 IcmH 具有较高同源性^[10], 而 IcmF 和 IcmH (或 DotU) 是最先在 T4SS 中发现并且是 T4SS 分泌所必需的。在嗜肺军团菌中, 这 2 个蛋白都是 T4SS 结构稳定所必需的。

* 通信作者。Tel: +86-23-68367540; Fax: +86-23-68251230; E-mail: haojuwang63@yahoo.com.cn

作者简介: 李俊 (1982-), 女, 四川人, 硕士研究生, 主要从事微生物与食品安全研究。E-mail: 315017899@qq.com

收稿日期: 2010-08-30; 修回日期: 2010-11-25

1 VI型分泌系统的发现:从IVB型分泌系统到VI型分泌系统

VI型分泌系统中存在两个IVB型分泌系统基因——*icmF*和*icmH*(或*dotU*),因此,一开始T6SS被认为是T4bSS相关的分泌系统,但它除了包含保守基因*icmF*外,该基因簇的其它基因均与T4bSS系统中的基因不同源。T6SS广泛存在于革兰氏阴性菌中,应用生物信息学方法已经发现在100多条细菌全基因组序列中存在T6SS^[8,11-12]。多数细菌含有1套或2套T6SS,但也有少数细菌,如伯克霍尔德菌(*Burkholderia mallei*)含有4至6套分泌系统^[1]。它们在细菌侵入宿主细胞、对宿主细胞产生致病力的过程中起着重要作用,部分基因参与调控细菌对宿主的感染或蛋白的分泌。

T6SS多分布在细菌的毒力岛中,如铜绿假单胞菌的HSI、肠致病性大肠杆菌的*pheU*、鼠伤寒沙门氏菌的SCI等,或位于其它毒力基因附近^[1]。大多数情况下,T6SS的G+C含量与染色体的G+C含量差异不大,表明其可能在较早的时候由水平转移而来,并在细菌中经过了较长时间的进化。然而由于许多T6SS基因簇在结构上与转运RNA、核糖体RNA或重组热点位点相邻,也有学者倾向于认为部分T6SS来源于细菌的垂直转移^[12]。

2 VI型分泌系统的结构

T6SS与其它分泌系统一样,由一系列元件组成,包括构成分泌系统的结构蛋白,形成跨膜管道结构的转位蛋白,分泌蛋白以及一些对分泌系统起辅助功能的蛋白。

2.1 T6SS的结构蛋白

T6SS的结构蛋白在不同细菌中相对比较保守,构成了分泌系统的核心组件。这些蛋白包括T4SS的IcmF-和IcmH-样蛋白(VasK)、AAA+ATP酶ClpB、转位蛋白Hcp和VgrG、转位相关的膜外孔道蛋白(VasF)、脂蛋白(VCA0113)和外膜蛋白(ompA)等。

(1)IcmF是目前研究T6SS中最为关注的一个结构蛋白,它有3个跨膜螺旋结构,参与分泌系统对于Hcp管道的形成与跨膜,缺失了IcmF的细菌无法在上清中检测到Hcp蛋白^[13-15]。IcmF家族蛋白能够引起宿主细胞发生改变而使细菌粘附增多,

VasK还参与转位信号的识别^[10]。

(2)ClpB AAA+ATP酶构成了T6SS的一个能量供应体系。作为伴侣分子的ClpV和ClpB同源蛋白属于ATP酶超家族,是T6SS装置的能量结合蛋白。弗朗西斯氏菌中,IglA和IglB是位于细胞质的伴侣分子,它们相互作用形成复合物,与分泌系统的分泌途径和细菌毒力因子相关,是细菌在巨噬细胞内生长必需的。在霍乱弧菌中,IglAB复合物与ClpV相互作用^[16]。

(3)VgrG和Hcp是T6SS基因簇保守基因编码的,它们构成分泌蛋白转位的孔道结构,同时也参与转位,所以能够在细菌上清中检测到。VgrG和Hcp可以在脂蛋白(VCA0113)的协助下穿过T6SS的转位通道直接到达宿主细胞的原生质,从而与宿主相互作用^[10]。

2.2 T6SS的转位蛋白

在含有T6SS基因簇的细菌上清液中,能检测到两类蛋白质——溶血素共调节蛋白(Hcp)和缬氨酸-甘氨酸重复蛋白G(VgrG),他们共同构成了分泌蛋白的管道结构,帮助分泌蛋白跨膜转运并最终到达宿主细胞,称为转位蛋白。对铜绿假单胞菌Hcp1蛋白结构进行X射线衍射分析,表明该蛋白是一个内径为40 Å(4 nm)的六环环^[17]。在细胞周质中,六边型的Hcp环叠成长导管,位于VgrG三聚体的下面,能够穿过细菌外膜。VgrG是一个类似T4噬菌体刺穿细胞膜的针尖状结构^[18],其N-端和C-端分别类似于T4噬菌体尾刺突的gp27和gp5,而gp27和gp5组成的尾刺突能够刺穿细菌细胞膜,将DNA注入到细菌的细胞质中^[19]。一旦与宿主细胞膜接触,VgrG针尖状结构就能刺穿脂蛋白双分子层。VgrG针尖状结构将其原本隐藏的效应区域暴露于宿主细胞质中,使之与宿主细胞的靶分子相互作用,从而影响宿主细胞的功能。当VgrG针尖状结构从T6SS脱离后,就可以形成没有加盖的Hcp管道,效应蛋白就能通过Hcp管道释放进入宿主细胞^[18]。在铜绿假单胞菌中,H1-T6SS分泌的毒素-免疫蛋白Tse2可以通过细胞间的紧密接触对其它细菌产生毒性,这进一步解释了T6SS和噬菌体尾刺突在结构和进化上的关系^[19]。

尽管Hcp和VgrG已经被证实是属于T6SS的组成部分,而且两个蛋白的转位相互依赖,但是它们却不是T6SS真正意义上的效应蛋白。Ma^[21]和

Pukatzki 等^[24]曾在霍乱弧菌里面证实 VgrG-1 能够不依赖于 T6SS 交联肌动蛋白并贡献对 J774 细胞的细胞毒性。Ma 等^[21]还发现 VgrG-1 介导的肌动蛋白交联抑制巨噬细胞进一步的吞噬作用,这在其他细菌如类鼻疽伯克氏菌、鼠伤寒沙门氏菌等中也有类似报道。

2.3 T6SS 的分泌蛋白

很长时间以来, T6SS 的基因产物都被认为是结构蛋白或者是与蛋白转位相关的辅助蛋白,而非分泌型蛋白^[18]。近年来,有学者陆续发现了与 T6SS 有关的分泌蛋白,如豌豆根瘤菌的核糖结合蛋白 RbsB、迟纯爱德华氏菌的毒力蛋白 EvpP、鼻疽伯克霍尔德氏菌的 TssM^[14, 22-23]。目前发现的分泌蛋白均为可溶性蛋白,编码这些蛋白的基因多位于 T6SS 基因簇的附近,对分泌蛋白进行突变能影响它们自身的转运,而对整个分泌系统没有影响^[18]。

(1) RbsB 是第一个被发现的 T6SS 可溶性分泌蛋白,首先发现于豌豆根瘤菌中。许多携带 T6SS 的革兰氏阴性菌(如根瘤杆菌、嗜水气单胞菌和一些弧菌属的细菌)都含有 RbsB 的同源蛋白。RbsB 及其同源蛋白涉及一系列生物学功能,包括固氮作用,核糖的利用以及趋化性^[22]。在哈维氏弧菌中,它类似于结合 LuxP 蛋白的自体诱导物 2,而在伴放线菌放线杆菌 (*Actinobacillus actinomyces-comitans*) 中,它能结合自体诱导物 2,表明 RbsB 的同源蛋白可能在群体感应系统 (quorum-sensing) 中起一定的生物学作用^[22, 25]。

(2) EvpP 是由致病性迟纯爱德华氏菌的 T6SS 分泌的蛋白,缺少疏水性的信号肽序列,对一种热带的蓝线鳍鱼 (*Trichogaster trichopterus*) 具有致病力。序列分析发现,迟纯爱德华氏菌培养上清中的 EvpP N-端的甲硫氨酸是缺失的,这一现象与肠致病性大肠杆菌和都柏林沙门氏菌 T3SS 分泌的 SopE 和 Tir 一致。但是 EvpP 是否被转位到宿主细胞的细胞质仍然未知^[14]。Zheng 等^[14]还发现, EvpP 在细菌细胞内和细胞外环境中结合了 EvpC (Hcp 的同源基因),表明 EvpP 在通过 Hcp 导管过程中发生了蛋白间的相互作用。

(3) 在动物源性致病菌鼻疽伯克霍尔德氏菌 (*Burkholderia mallei*) 中, T6SS 是 VirAG 毒力调节子的一部分^[23]。这个基因簇中的分泌蛋白 TssM, 包含一个泛素特异的蛋白酶结构域(肽酶 C19E 家

族),其在进入宿主细胞后可能干扰泛素蛋白酶降解系统,或干扰非蛋白酶体泛素的功能,如转运、内吞、基因表达、基因沉默和激酶活化。

3 T6SS 的生物学功能

在革兰氏阴性菌中, T6SS 主要作用是增强细菌对外界环境的适应性,介导细菌对宿主细胞的致病力。

3.1 增强细菌对外界环境的适应性

T6SS 介导霍乱弧菌对阿米巴原虫的抗吞噬性。Pukatzki^[13]等将霍乱弧菌 O37 血清株 V52 与 O1 血清株进行比较试验发现, V52 能够侵入阿米巴原虫并杀死盘基网柄菌 (*Dictyostelium discoideum*)。对 V52 菌株进行转座子随机突变,筛选到了一系列对盘基网柄菌减毒的突变株。这些突变株绝大多数都插入到了 *vas* (毒力相关分泌系统 virulence associated secretion) 的基因簇,就是后来被命名的 T6SS。此外,嗜水气单胞菌也具有对抗阿米巴原虫的吞噬性^[15]。

T6SS 有利于鳗弧菌适应外界环境。Weber^[26]等发现缺失了 T6SS 结构基因和转位基因的鳗弧菌在高氧化性,高酒精度以及低 pH 值的条件下,其存活率要明显低于亲本细菌。

Hood 等^[20]通过分析铜绿假单胞菌突变株的分泌蛋白质谱,发现 T6SS 系统的 3 个底物蛋白 Tse1-3 与分泌装置相关蛋白一起受到调节,它们的分泌受翻译后调控。其中细胞内表达的 Tse2 可抑制大肠杆菌等原核生物以及酵母菌和 HeLa 细胞等真核生物的生长。但分泌在胞外的 Tse2 对真核细胞的生长没有影响。而铜绿假单胞菌本身由于存在毒素-免疫相关蛋白 Tsi2,其自身的生长不受影响。因此,在生长竞争试验中,这种具有毒素免疫功能的细菌可以通过细菌间的紧密接触并分泌毒性蛋白抑制其它细菌的生长,而使其自身具有群体优势。

3.2 提高细菌对宿主细胞的致病力

T6SS 具有细胞毒性。T6SS 贡献细菌对巨噬细胞的细胞毒性是目前研究 T6SS 生物学活性的一个热点,几乎所有被证实功能性的 T6SS 均对巨噬细胞产生细胞毒性^[13-15, 27]。研究发现,霍乱弧菌 O37 血清株 V52 能够感染巨噬细胞 J774 使细胞形态发生变化,而缺失了 T6SS 结构基因 *vasK* (*icmF* 样基因) 的突变株与细胞作用后,细胞形态与阴性对照

几乎无差异,表明 T6SS 贡献霍乱弧菌对巨噬细胞的细胞毒性^[13]。此外,嗜水气单胞菌的 T6SS 被证明对 HeLa 细胞也具有毒性^[15]。Suarez 等^[29]的研究发现嗜水气单胞菌 VgrG1 及其 C 端的 VIP-2 结构域具有肌动蛋白 ADP 核糖基转移酶活性,且 VIP-2 本身就足以引起 HeLa 细胞圆缩和凋亡。

T6SS 帮助细菌侵入宿主细胞,并最终对宿主致病。Zheng^[14]等发现缺失了 T6SS 结构基因的迟钝爱德华氏菌与亲本株相比,能够降低对鲈鱼的致死率。Wang^[28]等进一步发现,T6SS 提供迟钝爱德华氏菌对鲤鱼上皮绒毛状瘤细胞(EPC)的粘附和内化作用,EvpP 蛋白介导该菌的溶血活性、粘液粘附性和血清抗性。Suarez^[15]等用小鼠作为感染模型发现,缺失了 *vasK* 和 *vasH* 后,小鼠的存活率由原先的 20% 均上升到 100%;回复突变后,小鼠的存活率又下降到 50% 左右。Schell^[23]等发现大肠杆菌表达的鼻疽伯克霍尔德氏菌 Hcp 蛋白(BMAA0742)能被患有鼻疽病的马血清识别,表明 Hcp 家族的蛋白在鼻疽伯克霍尔德氏菌体内感染中扮演了重要的角色。

本实验室通过生物信息学分析发现,在副溶血弧菌中存在两套 T6SS,分别位于染色体 I 和染色体 II 上。对 T6SS 主要的结构蛋白基因 *icmF* 调查发现,T6SS1 的结构蛋白基因 *icmF1* 在临床细菌上的携带率(90.9%)要显著高于环境分离株(25.0%),提示 T6SS1 可能与副溶血弧菌的致病力相关。

3.3 T6SS 的其他功能

在之前的研究中,T6SS 都是跟致病性相关。但是现在,这个普遍存在的分泌系统可能不只是介导细菌对宿主的致病力,还涉及很多其他功能:肠聚集性大肠杆菌生物被膜的形成、鳃弧菌中的应激反应等,还能促进细菌与真核生物的共生关系、介导细菌间的相互协作、相互竞争等^[30-31]。

Parsons and Heffron^[32]发现 T6SS 在鼠伤寒沙门氏菌中能够限制细菌对巨噬细胞的毒力作用,从而使细菌在巨噬细胞中长期存活。肝螺旋菌的 T6SS 缺失株对小鼠肠上皮细胞的粘附力和内化作用增强,而且能够侵入肠上皮细胞并在结肠内的聚集增多,体现出 T6SS 拮抗细菌致病性的作用^[33]。在铜绿假单胞菌中,由 H1-T6SS 分泌的蛋白 Tse2 具有毒素-免疫功能,它能够使铜绿假单胞菌相较于其它细菌更有生长竞争优势^[19]。

4 T6SS 的调控

T6SS 的这些功能受到很多调控机制影响,比如组蛋白样蛋白抑制、群感效应、转录因子、二元调控系统、选择性 σ^{54} 因子和调节性小 RNAs 等^[30]。而 T6SS 基因簇大多位于细菌毒力岛内,可能是通过水平转移获得^[1,12]。因此,T6SS 的调控机制可能与细菌已有的毒力因子调控有关。

T6SS 形成时可能处于非活化状态,通过磷酸化或者不同亚基结合等翻译后的级联反应来活化^[29]。在铜绿假单胞菌中就有一种苏氨酸磷酸化作用能够调节 T6SS 中翻译后的 Hcp 的分泌^[34],他们的研究表明,H-T6SS 的组装和 Hcp1 分泌需要 PpkA(丝氨酸-苏氨酸激酶)参与,而丝氨酸-苏氨酸磷酸酶 PppA 对 PpkA 的活性具有拮抗作用。这些蛋白通过作用于 FhaI 蛋白的叉头结合蛋白(Forkhead-associated, FHA)结构域对 H-T6SS 产生彼此相反的作用。丁香假单胞菌 B728a 菌株基因组中有一个 29.9 kb 的基因簇,与其它革兰阴性细菌的 T6SS 具有同源性,其 Hcp 的分泌有赖于 clpV(可能编码 ATP 酶相关蛋白)^[35]。该菌也具有与铜绿假单胞菌 RetS 和 LadS 同源的蛋白,介导丁香假单胞菌 T6SS 系统蛋白(Hcp, icmF)表达的调控,RetS 负调控 T6SS,而 LadS 的起正调控作用。而它们对 T3SS 的调控作用正好相反。霍乱弧菌 O1 菌株 Hcp 的表达分别受群体感应调节蛋白 HapR 和 LuxO 的正调控和负调控,并且需要 σ^{54} 因子和 cAMP-CRP 广义调节系统参与^[36]。Khajanchi 等^[37]报道,N-酰基高丝氨酸内酯(AHL)介导的群体感应系统通过调节 T6SS、金属蛋白酶的产生和生物被膜的形成,从而影响嗜水气单胞菌的毒力。

总之,T6SS 在革兰氏阴性菌中发挥着重要作用,而且它在不同细菌中扮演着不同的角色。因此,其结构、功能和调控等都是亟待深入研究的课题。

参考文献

- [1] Cascales E. The type VI secretion toolkit. *EMBO Reports*, 2008, 9:735-741.
- [2] Delepelaire P. Type I secretion in gram-negative bacteria. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2004, 1694(1-3):149-161.
- [3] Sandkvist M. Type II secretion and pathogenesis. *Infection and Immunity*, 2001, 69(6):3523-3535.

- [4] Cianciotto NP. Type II secretion: a protein secretion system for all seasons. *Trends in Microbiology*, 2005, 13 (12): 581-588.
- [5] Hueck CJ. Type III protein secretion systems in bacterial pathogens of animals and plants. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 1998, 62 (2): 379-433.
- [6] Backert S, Meyer TF. Type IV secretion systems and their effectors in bacterial pathogenesis. *Current Opinion in Microbiology*, 2006, 9 (2): 207-217.
- [7] Henderson IR, Navarro-Garcia F, Desvaux M, Fernandez RC, Ala'Aldeen D. Type V protein secretion pathway: the autotransporter story. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2004, 68: 692-744.
- [8] Das S, Chaudhuri K. Identification of a unique IAHP (IcmF associated homologous proteins) cluster in *V. cholerae* and other proteobacteria through in silico analysis. *In Silico Biology*, 2003, 3: 287-300.
- [9] Tseng TT, Tyler BM, Setubal JC. Protein secretion systems in bacterial-host associations, and their description in the Gene Ontology. *BMC Microbiology*, 2009, Feb 19; 9 Suppl 1: S2.
- [10] Shrivastava S, Mande SS. Identification and functional characterization of gene components of Type VI Secretion system in bacterial genomes. *PLoS One*, 2008, Aug 13; 3 (8): e2955.
- [11] Barker J, Klose K. Molecular and genetic basis of pathogenesis in *F. tularensis*. *Annals of the New York Academy of Science*, 2007, 1105: 138-159.
- [12] Bingle LE, Bailey CM, Pallen MJ. Type VI secretion: a beginner's guide. *Current opinion in microbiology*, 2008, 11: 3-8.
- [13] Pukatzki S, Ma AT, Sturtevant D, Krastins B, Sarracino D, Nelson WC, Heidelberg JF, Mekalanos JJ. Identification of a conserved bacterial protein secretion system in *Vibrio cholerae* using the Dictyostelium host model system. *Proceeding of the National Academy of Science of the United States of America*, 2006, 103 (5): 1528-1533.
- [14] Zheng J, Leung KY. Dissection of a type VI secretion system in *Edwardsiella tarda*. *Molecular Microbiology*, 2007, 66: 1192-1206.
- [15] Suarez G, Sierra JC, Sha J, Wang S, Erova TE, Fadel AA, Foltz SM, Horneman AJ, Chopra AK. Molecular characterization of a functional type VI secretion system from a clinical isolate of *Aeromonas hydrophila*. *Microbial Pathogenesis*, 2008, 44 (4): 344-361.
- [16] Boyer F, Fichant G, Berthod J, Vandenbrouck Y, Attree I. Dissecting the bacterial type VI secretion system by a genome wide in silico analysis: what can be learned from available microbial genomic resources? *BMC Genomics*. 2009, Mar 12; 10: 104.
- [17] Mougous JD, Cuff ME, Raunser S, Shen A, Zhou M, Gifford CA, Goodman AL, Joachimiak G, Ordoñez CL, Lory S, Walz T, Joachimiak A, Mekalanos JJ. A virulence locus of *Pseudomonas aeruginosa* encodes a protein secretion apparatus. *Science*, 2006, 312 (5779): 1526-1530.
- [18] Pukatzki S, McAuley SB, Miyata ST. The type VI secretion system: translocation of effectors and effector-domains. *Current Opinion of Microbiology*, 2009, 12 (1): 11-17.
- [19] Kanamaru S, Leiman PG, Kostyuchenko VA, Chipman PR, Mesyanzhinov VV, Arisaka F, Rossmann MG. Structure of the cell-puncturing device of bacteriophage T4. *Nature*, 2002, 415: 553-557.
- [20] Hood RD, Singh P, Hsu F, Güvener T, Carl MA, Trinidad Rex RS, Silverman JM, Ohlson BB, Hicks KG, Plemel RL, Li M, Schwarz S, Wang WY, Merz AJ, Goodlett DR, Mougous JD. A Type VI secretion system of *Pseudomonas aeruginosa* targets a toxin to bacteria. *Cell Host & Microbe*, 2010, 7 (1): 25-37.
- [21] Ma AT, McAuley S, Pukatzki S, Mekalanos JJ. Translocation of a *Vibrio cholerae* type VI secretion effector requires bacterial endocytosis by host cells. *Cell Host & Microbe*, 2009, 5 (3): 234-243.
- [22] Bladergroen MR, Badelt K, Spaink HP. Infection-blocking genes of a symbiotic *Rhizobium leguminosarum* strain that are involved in temperature-dependent protein secretion. *Molecular Plant-Microbe Interaction*, 2003, 16 (1): 53-64.
- [23] Schell MA, Ulrich RL, Ribot WJ, Brueggemann EE, Hines HB, Chen D, Lipscomb L, Kim HS, Mrázek J, Nierman WC, Deshaizer D. Type VI secretion is a major virulence determinant in *Burkholderia mallei*. *Molecular Microbiology*, 2007, 64: 1466-1485.
- [24] Pukatzki S, Ma AT, Revel AT, Sturtevant D, Mekalanos JJ. Type VI secretion system translocates a phage tail spike-like protein into target cells where it cross-links actin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104 (39): 15508-13.
- [25] Binnie RA, Zhang H, Mowbray S, Hermodson MA. Functional mapping of the surface of *Escherichia coli* ribose-binding protein: mutations that affect chemotaxis and transport. *Protein Science*, 1992, 1 (12): 1642-1651.
- [26] Weber B, Hasic M, Chen C, Wai SN, Milton DL. Type VI secretion modulates quorum sensing and stress response in *Vibrio anguillarum*. *Environmental Microbiology*,

- 2009, 11(12):3018-28.
- [27] Shanks J, Burtnick MN, Brett PJ, Waag DM, Spurgers KB, Ribot WJ, Schell MA, Panchal RG, Gherardini FC, Wilkinson KD, Deshazer D. *Burkholderia mallei* *tssM* encodes a putative deubiquitinase that is secreted and expressed inside infected RAW264.7 murine macrophages. *Infection and Immunity*, 2009, 77(4):1636-1648.
- [28] Wang X, Wang Q, Xiao J, Liu Q, Wu H, Xu L, Zhang Y. *Edwardsiella tarda* T6SS component *evpP* is regulated by *esrB* and iron, and plays essential roles in the invasion of fish. *Fish and Shellfish Immunology*, 2009, 27(3):469-477.
- [29] Suarez G, Sierra JC, Erova TE, Sha J, Horneman AJ, Chopra AK. A Type VI secretion system effector protein, VgrG1, from *Aeromonas hydrophila* that induces host cell toxicity by ADP ribosylation of actin. *Journal of bacteriology*, 2010, 192(1):155-68.
- [30] Bernard CS, Brunet YR, Gueguen E, Cascales E. Nooks and crannies in type VI secretion regulation. *Journal of bacteriology*, 2010, 192(15):3850-60.
- [31] Jani AJ, Cotter PA. Type VI secretion: Not just for pathogenesis anymore. *Cell Host & Microbe*, 2010, 8(1):2-6.
- [32] Parsons DA, Heffron F. *sciS*, an *icmF* homolog in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium, limits intracellular replication and decreases virulence. *Infection and Immunity*, 2005, 73(7):4338-45.
- [33] Chow J, Mazmanian SK. A pathobiont of the microbiota balances host colonization and intestinal inflammation. *Cell Host & Microbe*, 2010, 8(1):2-6.
- [34] Mougous JD, Gifford CA, Ramsdell TL, Mekalanos JJ. Threonine phosphorylation post-translationally regulates protein secretion in *Pseudomonas aeruginosa*. *Nature cell biology*, 2007, 9(7):797-803.
- [35] Records AR, Gross DC. Sensor kinases RetS and LadS regulate *Pseudomonas syringae* type VI secretion and virulence factors. *Journal of bacteriology*, 2010, 192(14):3584-3596.
- [36] Ishikawa T, Rompikuntal PK, Lindmark B, Milton DL, Wai SN. Quorum sensing regulation of the two *hcp* alleles in *Vibrio cholerae* O1 strains. *PLoS One*, 2009, 4(8):e6734.
- [37] Khajanchi BK, Sha J, Kozlova EV, Erova TE, Suarez G, Sierra JC, Popov VL, Horneman AJ, Chopra AK. N-acylhomoserine lactones involved in quorum sensing control the type VI secretion system, biofilm formation, protease production, and in vivo virulence in a clinical isolate of *Aeromonas hydrophila*. *Microbiology*, 2009, 155(11):3518-3531.

Advances in bacterial type VI secretion system—A review

Jun Li¹, Ying Yu², Haoju Wang^{1*}

¹College of Animal Science and Technology, Southwest University, Chongqing 400716, China

²Zhejiang Province Key Lab of Preventive Veterinary Medicine, College of Animal Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310029, China

Abstract: Type VI secretion system (T6SS) is a newly found secretion system, which distributes widely in Gram-negative bacteria. It consists of structural proteins (constitute secretion system), translocated proteins (form transmembrane pipe structure), secretory proteins and a few auxiliary function proteins for secretion systems. T6SS can enhance the adaptability of bacteria on the environment, mediate pathogenicity to host cells and has some other functions.

Keywords: Type VI secretion system, structure, function, regulation

(本文责编:王晋芳)

* Corresponding author. Tel: +86-23-68367540; Fax: +86-23-68251230; E-mail: haojuwang63@yahoo.com.cn

Received: 30 August 2010/ Revised: 25 November 2010