

## Uptake of Host Metabolic Succinate Correlates with *Salmonella* Virulence Induction

Yoon-Seok Choi<sup>1</sup>, Young-Sang Koh<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine, Jeju National University, Jeju 63243, Republic of Korea

<sup>2</sup>Jeju Research Center for Natural Medicine, Jeju National University, Jeju 63243, Republic of Korea

### Corresponding

Young-Sang Koh, Professor  
Department of Microbiology and  
Immunology, School of Medicine, Jeju  
National University, 102 Jejudaehakno,  
Jeju 63243, Republic of Korea  
Phone : +82-64-754-3851  
Fax : +82-64-702-2687  
E-mail : yskoh7@jeju.ac.kr

Accumulation of succinate promotes *Salmonella* pathogenic program during intracellular infection. Using RNA-seq, increased mRNA expression of the genes in *pmrAB* and *Salmonella* pathogenicity island2 (SPI-2) regulon is measured in succinate-containing medium. Furthermore, uptake of host metabolic succinate through DcuB transporter also induces program for *Salmonella* virulence. Thus, succinate is major factor of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium (S.Tm) virulence induction.

**Key Words:** Succinate, *Salmonella enterica* serovar Typhimurium, *dcuB*, *Salmonella* pathogenicity island 2 (SPI-2), PhoPQ, PmrAB, Intracellular infection

Received : March 9, 2021  
Revised : March 25, 2021  
Accepted : March 25, 2021

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Copyright © 2021 Journal of Bacteriology and Virology

©This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

## INTRODUCTION

저자들은 선천면역분야의 최신 논문으로 ‘숙주의 succinate는 세포 내 감염에서, 살모넬라균 병독성의 활성화 신호다(Host succinate is an activation signal for *Salmonella* virulence during intracellular infection. Science 2021;371:400-5) (1)를 읽고, 이에 대한 요약과 이 분야에 대한 저자의 견해를 아래와 같이 전달하고자 합니다.

## SUMMARY

세포 내 병원균인, *Salmonella enterica* serovar Typhimurium (S.Tm)의 세포 내 감염의 성공은, 변화하는 숙주를 감지하고 반응하는 능력이다. 미생물에 노출된 대식세포는 대사적 변화를 겪으며, 이로 인해 세포 환경이 변화한다 (2). 세균적응 관점에서, 대식세포 내 환경인 대사 재프로그래밍의 역할은 아직 연구되지 않았다. 그래서 이 논문에서는, RNA 시퀀싱을 통해, 세포 내 S.Tm에 의한 대식세포 내 succinate의 축적이 S.Tm의 antimicrobial peptide에 대한 저항성 및 type III분비를 촉진하는 것을 확인하였다 (1). S.Tm의 succinate 수송체인 DcuB의 결여는, 마우스 대식세포 내에서 세균 생존력이 저하됨을 보여준다. Succinate의 증가는 병독성 관련 유전자인 SPI-2의 발현을 촉진하며, 그 결과 대식세포에 대한 항균작용 회피를 유도하여 병원성을 나타내고 대식세포 내에서 S.Tm의 생존을 촉진한다 (3). 따라서 S.Tm은, 감염된 대식세포의 대사 재프로그래밍을 자체적 독성과 생존을 유도하는 신호로 공동 채택하며, 이러한 본 논문의 결과는 숙주의 대사중간체와 병원체와의 관계에 대한 추가적인 관점을 제공한다 (1).

## DISCUSSION

대식세포는 패턴인식수용체를 이용하여 살모넬라의 세포 내 세균감염을 인식하여, 세포를 oxidative phosphorylation (OXPHOS)에서 aerobic glycolysis로 전환함으로써 대사중간체들의 축적이 유도된다. 이러한 축적은 결과적으로 TCA cycle의 파괴를 야기한다 (4). 이는 숙주의 염증성 반응에서 중요한 인자로 이러한 대사적 변화가 중요하다는 것이 잘 알려져 있다 (5). 그런데, 세포 내 감염에서 이러한 대사체에 의한 영향, 즉 host metabolic reprogramming의 영향에 대한 연구는 미미하였다.

그래서 Gili Rosenberg 외 저자들은, 이러한 영향에 대한 연구를 위해, succinate를 S.Tm으로 전달하는 DcuB 수송체를 이용한 실험을 고안하였다. 이러한 수송체의 결손 돌연변이 실험을 통해, 중간대사체인 succinate의 흡수는, 독성유도를 위한 독특한 경로의 유도에 중요하다라는 사실을 밝혀내었다 (1). 이는 박테리아 단백질과 대사물의 직접적인 상호작용일 수도 있지만 (5), 또 다른 가능성으로, Gili Rosenberg 외 저자들은 대식세포의 metabolic shift로 인한 TCA중간체를 감지함으로써 박테리아의 병독성이 조절된다는 모델을 제시하였다 (1). 이는 일반적인 세포 내 감염세균에서 병원성 획득의 일반적인 특징이며, succinate가 SPI-2 regulon의 mRNA발현량과 관련있다는 사실을 확인하였다 (1). *pmrAB*는 polymyxin에 대한 저항성을 부여하는 유전자로서 S.Tm의 antimicrobial peptide에 대한 저항성을 나타내는데 매우 중요한 유전자이다. 흥미롭게도, *pmrAB* mRNA 발현량 또한 succinate하에서 증가함을 확인하였다 (1). 즉, succinate가 살모넬라의 병독성 증가의 활성화신호로 이용될 수 있음을 RNA 시퀀싱을 통해 확인하였다 (1). PhoP는 S.Tm이 세포 내 침입 시 도움을 주는 단백질이고, succinate dehydrogenase (SDH)는 TCA cycle에서 succinate의 대사에 사용되는 효소이다. 이에 저자들은, 이들 병독성 메커니즘 관련 유전자들 결손한 돌연변이주( $\Delta phoP$ ,  $\Delta sdh$ )를 이용하여 세균의 숙주 세포 내 증식을 포함한 병독성 실험을 하였다. 이러한  $\Delta phoP$  및  $\Delta phoP\Delta sdh$ 의 돌연변이주의 경우, 세균 병독성이 감소할 것으로 예상된 것과 반대로, succinate의 농도를 단계별로 높게 처리하면, 오히려 병독성이 증가함을 확인하였다 (1).  $\Delta phoP$  혹은  $\Delta phoP\Delta sdh$ 의 경우, succinate처리 시 polymyxin에 대한 저항성 또한 증가함을 확인하였다 (1). 이는 감염에 중요한 병원성인자인 PhoP가 결손되었음에도 불구하고, 대사중간체인 succinate로 인하여 병독성이 회복되었다는 결과를 보여준다. 위와 유사하게,  $\Delta phoP$ 와  $\Delta phoP\Delta dcuB$ 를 비교하였을 때,  $\Delta phoP$ 보다  $\Delta phoP\Delta dcuB$ 의 경우에 S.Tm의 세포 내 생존이 확연히 적었다. 이로부터 succinate의 수송체인 DcuB가 결핍된 변이주가 상대적으로 숙주 대식세포에서 더욱 생존이 힘들다는 결론에 이를 수 있다 (1).

본 논문은 이상의 보고를 통해, 대사중간체인 succinate가 세포 내 병원균인 S.Tm의 병독성의 활성화 신호라는 것을 간단명료하게 설명하였고 또한 간접적으로 이러한 대사중간체가 세포 내 세균감염에 중요한 역할을 하고 있음을 제시하여 주고 있다.

## REFERENCES

- 1) Rosenberg G, Yehezkel D, Hoffman D, Mattioli CC, Fremder M, Ben-Arosh H, et al. Host succinate is an activation signal for *Salmonella* virulence during intracellular infection. *Science* 2021;371:400-5.
- 2) Mills E, Avraham R. Breaking the population barrier by single cell analysis: one host against one pathogen. *Curr Opin Microbiol* 2017;36:69-75.
- 3) Jennings E, Thurston TLM, Holden DW. Salmonella SPI-2 Type III secretion system effectors: molecular mechanisms and physiological consequences. *Cell Host Microbe* 2017;22:217-31.
- 4) Ryan DG, O'Neill LAJ. Krebs Cycle Reborn in macrophage immunometabolism. *Annu Rev Immunol* 2020;38:289-313.
- 5) Gleeson LE, Sheedy FJ, Palsson-McDermott EM, Triglia D, O'Leary SM, O'Sullivan MP, et al. Cutting Edge: Mycobacterium tuberculosis induces aerobic glycolysis in human alveolar macrophages that is required for control of intracellular bacillary replication. *J Immunol* 2016;196:2444-9.