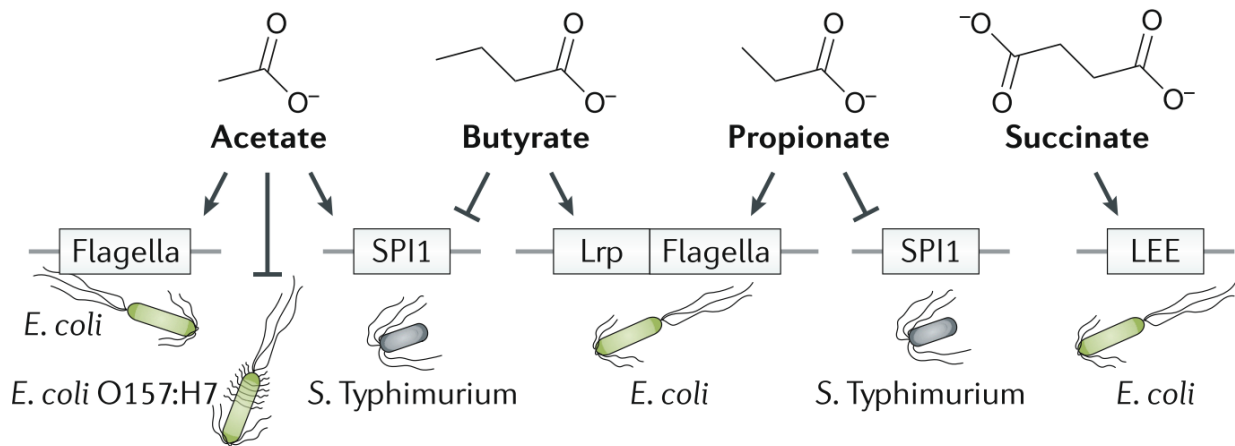


## 共生微生物和致病微生物与肠道粘膜屏障的相互作用

Interactions of commensal and pathogenic microorganisms with the intestinal mucosal barrier 【8】



### 短链脂肪酸和有机酸影响病原体

由肠道细菌发酵产生的短链脂肪酸 (SCFAs) 和有机酸是肠道中普遍存在而且富含的代谢物，所以病原体能够进化出许多方法能够感知这些代谢物分子并且做出反应并不奇怪。改变短链脂肪酸(乙酸，丁酸和丙酸)和有机酸 琥珀酸的浓度增加了机体对几种病原体的易感性。双歧杆菌产生丁酸，丁酸促进宿主上皮细胞的防御机制，因此能够保护小鼠免受大肠杆菌 O157:H7 感染<sup>1</sup>。与之相反，乙酸通过促进毒力岛 1 (SPI1)<sup>2</sup> 的表达增强 *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *typhimurium* 的定植，毒力岛 1 编码三型分泌系统 (T3SSs)，使效应蛋白能够被注入到宿主细胞的细胞质中。其他研究表明丁酸和丙酸减少 *S. typhimurium* 中毒力岛 1 的表达<sup>3,4</sup>，这意味着回肠中的短链脂肪酸的组成能够给病原菌发出信号以告知其适合感染的位点<sup>5</sup>。一项研究表明艰难梭菌 (*Clostridium difficile*) 通过代谢有机酸琥珀酸获得适应性优势，琥珀酸由一些如拟杆菌属的共生菌产生并且被其他如包括艰难梭菌在内的厚壁菌门的其他共生菌消耗<sup>6</sup>。如果没有抗生素治疗，由于其他共生菌的消耗，琥珀酸的含量并不高，不足以被病原体所利用。但是在一些抗生素存在的情况下，琥珀酸含量会暂时性的升高，这大概是抗生素导致细菌细胞的裂解或者选择性的杀死一些消耗琥珀酸的共生菌所致<sup>6</sup>。而且，在多形拟杆菌 (*Bacteroides thetaiotaomicron*) 存在的情况下，琥珀酸会增强大肠杆菌中肠细胞脱落位点 (LEE) 的表达<sup>7</sup>。此外，总体毒力调节因子亮氨酸反应调节蛋白 (Lrp) 和鞭毛基因是由丁酸盐诱导的<sup>8</sup>。乙酸和丙酸可以促进大肠杆菌鞭毛的产生<sup>8</sup>，强调了病原体的运动和毒力功能与短链脂肪酸相关的观点。

TIPs:

毒力岛（英语：Pathogenicity island, PAIs, 也译为致病岛）一词出现于1990年，是指一些微生物通过基因水平转移获得的一类基因组岛，通常出现在动物和植物的病原体微生物基因组里。此外，革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌中均发现存在毒力岛。毒力岛可以通过质粒、噬菌体或转座子接合来实现横向基因转移。因此，毒力岛能促进微生物的发展进化。一种细菌可能有不止一个毒力岛。例如，沙门氏菌（*Salmonella*）具有至少五个毒力岛。（维基百科）

1. Fukuda, S. et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature* 469, 543–547 (2011). 142
2. Lawhon, S. D., Maurer, R., Suyemoto, M. & Altier, C. Intestinal short- chain fatty acids alter *Salmonella typhimurium* invasion gene expression and virulence through BarA/SirA. *Mol. Microbiol.* 46, 1451–1464 (2002). 149
3. Gantois, I. et al. Butyrate specifically down- regulates *Salmonella* pathogenicity island 1 gene expression. *Appl. Environ. Microbiol.* 72, 946–949 (2006) 150
4. Hung, C. C. et al. The intestinal fatty acid propionate inhibits *Salmonella* invasion through the post- translational control of HilD. *Mol. Microbiol.* 87, 1045–1060 (2013). 151
5. Cameron, E. & Sperandio, V. Frenemies: signaling and nutritional integration in pathogen- microbiota-host interactions. *Cell Host Microbe* 18, 275–284 (2015). 23
6. Ferreyra, J. A. et al. Gut microbiota- produced succinate promotes *C. difficile* infection after antibiotic treatment or motility disturbance. *Cell Host Microbe* 16, 770–777 (2014). 152
7. Curtis, M. M. et al. The gut commensal *Bacteroides thetaiotaomicron* exacerbates enteric infection through modification of the metabolic landscape. *Cell Host Microbe* 16, 759–769 (2014). 153
8. Tobe, T., Nakanishi, N. & Sugimoto, N. Activation of motility by sensing short- chain fatty acids via two steps in a flagellar gene regulatory cascade in enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Infect. Immun.* 79, 1016–1024 (2011). 154